THESIS

GRONINGEN

1917

OVER DE BETEEKENIS VAN DE BEPALING VAN DEN WEERSTAND DER ROODE BLOEDLICHAAMPJES VOOR DE KLINIEK.

U.C.L.

P. E. C. SOMMER.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
MAR
11
20

OVER DE BETEEKENIS VAN DE BEPALING VAN DEN WEERSTAND DER ROODE BLOEDLICHAAMPJES VOOR DE KLINIEK.

OVER DE BETEEKENIS VAN DE BEPALING VAN DEN WEERSTAND DER ROODE BLOEDLICHAAMPJES VOOR DE KLINIEK.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. C. VAN WISSELINGH, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN DER FACULTEIT IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP ZATERDAG 31 MAART 1917, DES NAMIDDAGS 4 UUR,

DOOR

PAUL EMILE CHARLES SOMMER,
ARTS,
GEBOREN TE GRONINGEN.

P. NOORDHOFF. — 1917. — GRONINGEN.

Bij het voltooien van mijn proefschrift is het mij een behoefte, U, Hoogleeraren, Lector en Privaatdocenten der Medische en Philosophische Faculteit, mijn hartelijken dank te betuigen voor het van U ontvangen onderwijs.

In het bijzonder geldt dit woord van dank U Hooggeleerde HYMANS VAN DEN BERGH, *Hooggeachte Promotor, voor de welwillende steun welke U mij steeds, gedurende den tijd dat ik in Uwe kliniek als assistent werkzaam heb mogen zijn en ook later bij de bewerking van mijn proefschrift, hebt willen verleenen.*

Ook U, Hooggeleerde SCHUTTER, *ben ik grooten dank verschuldigd voor de gelegenheid waarin U mij gesteld hebt als assistent in Uwe kliniek nog dagelijks onder Uwe leiding te mogen werken.*

Ten slotte mijn hartelijken dank aan allen die mij op eenigerlei wijze bij het bewerken van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

INLEIDING.

Een direct gevolg van de vooruitgang der medische wetenschappen is een uitbreiding van het aantal ziektebeelden.

Deze voor den medicus zeer logische gedachtengang zal den leek op het eerste oog niet alleen paradoxaal, maar zelfs weinig bemoedigend toelijken. Toch zal ook hij bij eenig nadenken begrijpen dat het verband juist is. Immers door de meerdere vervolmaking der hulpmiddelen waarmee het onderzoek gedaan wordt, komt dikwijls aan het licht dat een ziektebeeld dat tot dusver voor een eenheid gold, feitelijk blijkt te bestaan uit twee of meer ziektebeelden, welke wel enkele symptomen met elkaar gemeen hebben, in andere verschijnselen toch een onderling verschil vertoonen.

Als voorbeeld van bovenstaand verschijnsel wil ik noemen de haemolytische icterus. Vóór dat Minkowsky en Chauffard het symptomen-complex, van deze pathologische toestand scherp omschreven en afgegrensd hadden van andere er in vele opzichten op gelijkende ziekten, zal het wel altijd als een vorm van anaemie of van icterus opgevat zijn al naarmate het eene of het andere symptoom meer op den voorgrond trad. De genoemde onderzoekingen bewezen evenwel de onjuistheid van deze meening en toonden aan, dat het een nieuw, tot dusver niet herkend ziektebeeld was.

Toen in onze kliniek een typisch geval van congenitale haemolytische icterus opgenomen werd, lag het voor de hand het symptomen-complex van dit zeldzame ziektebeeld nog eens nader te bestudeeren.

Een der cardinaalsymptomen van het ziekteproces, van

welks aan- of afwezigheid de diagnose gewoonlijk afhankelijk wordt gesteld, is de abnormaal lage resistentie der roode bloedlichaampjes tegen zwakke Na Cl. oplossingen.

De vraag deed zich nu aan ons voor of de diagnostische waarde, die algemeen aan dit symptoom toegekend wordt, genoegzaam op feiten gebaseerd is en welke waarde in het algemeen de resistentiebepaling als klinische onderzoekingsmethode heeft.

Het belang dezer vraag wordt duidelijk als wij nagaan hoe weinig eenheid er bestaat in methodiek en resultaten der tot op heden daaromtrent verrichte onderzoekingen.

Bij sommige der schrijvers krijgt men bovendien zeer sterk den indruk dat een bepaalde vooropgestelde hypothese op de wijze van onderzoek en de interpretatie der verschijnselen invloed heeft doen gelden.

Om deze redenen leek het ons gewenscht om nog eens geheel zelfstandig, zonder daarmee ten voordeele of ten nadeele van de een of andere theorie gevolgtrekkingen te willen maken, de osmotische resistentie bij een groot aantal normale en zieke personen te bepalen. Wij wenschten op grond van hetgeen wij met eigen oogen zouden waarnemen, ons een oordeel over dit vraagstuk te vormen.

Daar het ons doel was deze vraag slechts uit een klinisch oogpunt te beschouwen, hebben we met opzet dit onderzoek zoo eenvoudig mogelijk ingericht en ons er toe bepaald er naar te streven de vraag welke wij ons oorspronkelijk gesteld hadden, te beantwoorden. In 't bijzonder interesseerde het ons na te gaan in hoeverre men gerechtigd is enkel uit het vinden van een abnorm lage resistentie de diagnose haemolytische icterus te stellen.

HOOFDSTUK I.

De geschiedenis van de studie der resistentie van de roode bloedlichaampjes tegen verdunde zoutoplossingen is nog jong. Hamburger was de eerste die methodisch het gedrag der roode bloedlichaampjes in hypisotonische oplossingen bestudeerde en er een wetenschappelijke verklaring van gaf. Zijn klassieke onderzoekingen, dateerende van de jaren 1886 en 1887, hebben de grondslag gelegd voor een nieuw hoofdstuk der physiologie.

Wel had eenige jaren tevoren Malassez de haemolyse bestudeerd die optrad als hij bloed met verdunde zoutoplossingen samenbracht, maar een voldoende verklaring van het verschijnsel kon hij niet geven. Daardoor kon zijn methode ook niet tot nieuwe conclusies leiden. In de eerste jaren werd het vraagstuk der osmotische resistentie hoofdzakelijk uit physiologisch oogpunt bekeken. Naast de osmotische, werd spoedig de resistentie der roode bloedlichaampjes ook tegenover mechanische, verder tegenover chemische, physische, vooral ook thermische invloeden bepaald. Toch is de osmotische resistentie steeds het onderwerp der meeste onderzoekingen geweest.

Als een der eersten die uitvoerig deze resistentie bij pathologische toestanden bepaalde en aldus veel heeft bijgedragen tot de vorming dezer nieuwe klinische onderzoekingsmethode, dient Ribierre genoemd te worden, hoewel ook anderen reeds voor hem (o. a. Malassez) in deze richting gearbeid hadden.

Gaat men de uitgebreide litteratuur, die sinds dien tijd,

dit is dus in ruim 25 jaren over dit onderwerp ontstaan is, na, dan blijkt dat de beteekenis voor de kliniek niet van dien aard is als men eerst wel vermoed had.

Bovendien loopen de verkregen uitkomsten bij de verschillende onderzoekers zoo uiteen, dat er nog slechts bij enkele pathologische gevallen eenheid bestaat.

Ten deele moet dit verklaard worden uit het verschil in methodiek, voor een ander deel doordat niet algemeen dezelfde factoren als kenmerkend voor een verandering in resistentie gelden. Hierop wees reeds Ribierre in zijn bekend werkje over Haemolyse. De hoop die hij uitspreekt „peut-être serons nous assez heureux pour réaliser cette unité dans le mode de recherches qui a fait défaut jusqu'ici," is niet verwezenlijkt geworden.

Onder de verschillende methoden kan men twee hoofdgroepen tegenover elkaar stellen.

a. De miscrospische of telmethoden waarbij de graad der resistentie bepaald wordt door telling van het aantal erythrocyten voor en na de inwerking van het haemolyseerende agens (Malassez, Chanel, Janowsky e. a.)

b. De macroscopische of colorimetrische waarbij de kleurintensiteit welke de vloeistof door het uitgetreden haemoglobine aanneemt, op de een of andere wijze gemeten wordt. (Hamburger, Arrhenius, Ribierre, Janowsky, Lang, v. Liebermann e. a.) Het is duidelijk dat bij overigens gelijke techniek deze beide methoden gelijkwaardige uitkomsten zouden moeten geven.

In werkelijkheid echter zijn er nauwelijks twee onderzoekers te vinden die in alle opzichten precies volgens dezelfde methode gearbeid hebben.

Voor het gemak van het overzicht laat ik hieronder de voornaamste onderdeelen in de gang van een resistentiebepaling volgen, welke bij de verschillende methoden een punt van onderscheid uitmaken.

a. De wijze waarop het bloed ontnomen wordt.
b. Het al of niet defibrineeren.
c. „ „ „ „ uitwasschen.
d. De verhouding van de hoeveelheid bloed tot de hoeveelheid haemolyseerende oplossing.
e. De duur der inwerking.
f. De temperatuur gedurende de inwerking.
g. Het al of niet centrifugeeren.
h. De wijze van aflezen (telmethode of colorimetrische methode).

Hieruit blijkt hoe weinig eenheid er nog in de methodiek bestaat.

Ook wordt niet door alle onderzoekers onder resistentie hetzelfde verstaan. Laat men een reeks verdunde NaCl oplossingen, bijv. van 0,60 % tot 0,25 %, telkens met 0,01 % dalende op r. bl. lich. inwerken, dan ziet men bij een bepaalde verdunning een gele [1]) verkleuring der bovenstaande vloeistof optreden. Dit is het begin der haemolyse, waarbij een klein percentage der r. bl. lich. (de minst resistente) hun haemoglobine verliezen. De rest der roode bl. lich. blijft als een rood laagje op de bodem van het buisje liggen. In de volgende sterkere verdunningen slaat nu gewoonlijk de gele kleur vrij plotseling in een roode om, waarbij het laagje der bezonken bl. lich. zeer klein wordt. Deze overgang geschiedt niet altijd even snel, maar in den regel toch zoo dat in het eene buisje de vloeistof nog duidelijk geel, in de volgende reeds uitgesproken rood is. Het aantal buisjes gelegen tusschen dat, waarin deze omslag van kleur plaats vindt en dat, waarin de eerste haemolyse optreedt kan verschillend zijn, meestal bedraagt het slechts eenige. De overgang in de roode kleur duidt aan dat bij

[1]) Het is lastig een juiste benaming te geven aan deze zeer zwakke, onbepaalde kleur. Geel komt m. i. nog het dichtst er bij.

deze concentratie een veel grooter aantal r. bl. lich. (meestal de meerderheid) hun haemoglobine verliest.

Vroegere onderzoekers (Viola e.a.) noemden dit punt H_2. Het komt vrijwel overeen met wat Cohnreich bij zijn Schriftprobenmethode als plurimum-resistenz (Pl. R.) aanduidt.

De buisjes met sterkere verdunningen die hierop volgen vertoonen slechts in zooverre verschil, dat de roode kleur steeds intensiever, het resteerende laagje steeds kleiner wordt. Slechts dit laatste is zonder verdere hulpmiddelen waarneembaar. Ten slotte blijft geen laagje meer op de bodem van het buisje achter. De verdunning waarbij dit plaats heeft, waarbij dus alle r. bl. lich. hun haemoglobine afgegeven hebben, wordt aangeduid als maximale resistentie, (H^3).

Om een volledig beeld van de resistentie te geven drukt men deze waarden in een curve uit, waarbij de ordinaat het percentage overblijvende erythroyten, de abscis de graad der gebruikte verdunningen aangeeft.

Malassez voegde gelijke deelen bloed en een bepaalde verdunde NaCl oplossing bij elkaar. Na a minuten bepaalde hij in de telkamer het percentage overgebleven erythrocyten, na 2a, 3a enz. min. herhaalde hij dit. Door van de zoo verkregen waarden een curve te teekenen gaf hij een beeld van de resistentie van het onderzochte bloed.

Sinds Hamburger de haemolyse verklaarde als een gevolg van het verschil in osmotische concentratie tusschen de inhoud van een erythrocyt en de omgevende verdunde oplossing, hebben de latere onderzoekers begrijpelijkerwijze de meeste aandacht geschonken aan het eerste uittreden van haemoglobine (H_1).

Bij zijn proeven gebruikte Hamburger niet alleen NaCl, maar ook oplossingen van kaliumnitraat, kaliumsulfaat, rietsuiker, kaliumacetaat, kaliumoxalaat, magnesiumsulfaat, chloorcalcium, joodkalium, joodnatrium, broomkalium, broomnatrium, chloormagnesium en chloorbaryum. Al deze stoffen

vertoonden in verdunde oplossingen met erythrocyten hetzelfde als NaCl. Het bleek toen dat de oplossingen dezer verschillende stoffen waarbij H optrad isotonisch[1]) met elkaar waren.

In overeenstemming met hetgeen De Vries gevonden had bij plantencellen toonde hij verder aan dat iets sterkere oplossingen geen haemolyse konden opwekken, maar dat toch de erythrocyten structuurveranderingen gingen vertoonen.

Over de vraag hoe het haemoglobine uit de erythrocyt treedt, is veel gestreden. Heeft de zoutoplossing een lagere osmotische concentratie dan de inhoud van de erythrocyt — of wat hetzelfde is dan het bijbehoorende serum —, dan neemt de erythrocyt water op, waarbij zijn volume dus grooter moet worden en de wand uitzetten. Hoe sterker de verdunning, hoe meer dit het geval zal zijn tot het oogenblik dat de inhoud uittreedt. De eenvoudigste voorstelling was dat de tot de elasticiteitsgrens gespannen wand dan barstte.

Nolf, Stewart en andere onderzoekers hebben echter aangetoond dat de tot het uiterste gespannen wand een diffusie van het haemoglobine toeliet, zonder daarbij te barsten.

Daar deze vraag echter meer van zuiver physiologisch belang is, zullen we er hier verder niet op ingaan.

De methode door Hamburger het eerst gevolgd was zeer eenvoudig. Hij vulde 16 reageerbuisjes ieder met 10 cc. NaCl oplossing van 0,30 % met een verschil van telkens 0,02 % opklimmend tot 0,60 %. In elk buisje werd ½ cc. gedefibrineerd bloed gebracht, daarna werd het buisje geschud en liet men het 24 uur staan, waarna werd afgelezen.

Later gebruikte hij zeer nauwkeurig geconstrueerde buisjes. Deze bestonden uit een wijd trechtervormig bovenstuk over-

[1]) Isotonisch wil zeggen: van gelijke osmotische druk.

gaande in een gecalibreerd capillair gedeelte, van onderen dichtgesmolten.

Het geheele toestelletje is 93 mM. lang, het trechtervormige gedeelte heeft een inhoud van 3 cc. het gecalibreerde capillaire gedeelte heeft een lengte van ± 50 mM., een inhoud van precies 0,44 cc. en is in 100 gelijke deelen gegradueerd.

In het trechtervormige gedeelte wordt met een dunne nauwkeurig gecalibreerde pipet 0,05 cc bloed gebracht, 2 cc. NaCl oplossing toegevoegd, met een dun baleintje goed gemengd en na een kwartier gecentrifugeerd. De erythrocyten bezinken dan in het capillaire gedeelte, terwijl het trechtervormige gedeelte de NaCl oplossing, al of niet door haemoglobine gekleurd, bevat.

In een kastje heeft Hamburger al het noodige voor een bepaling samengebracht, nml. 12 buisjes als boven beschreven in een rekje, 2 gecalibreerde pipetten, een baleintje benevens een standertje met eenige kleine reageerbuisjes en een trechtertje voor het filtreeren van het gedefibrineerde bloed. Hamburger heeft voorgesteld in het vervolg steeds dit instrumentarium en dezelfde methodiek bij resistentiebepalingen te gebruiken. Het is jammer dat men dit niet gedaan heeft.

Ribierre volgde in hoofdzaak de oorspronkelijke methode van Hamburger.

Voor het maken van zijn verdunningen ging hij uit van een standaardoplossing van 0,50 % NaCl. 48 druppels van deze oplossing + 2 druppels aq. dest. geven na menging een oplossing van 0,48 % NaCl; 46 druppels der standaardoplossing + 4 druppels aq. dest. vormen gemengd een oplossing van 0,46 % NaCl enz. Het spreekt vanzelf dat steeds dezelfde nauwkeurig geijkte druppelteller gebruikt werd. Verder gebruikte hij een mengbuisje waarvan het capillaire gedeelte tot aan een merk-

teeken $^1/_{50}$ van den inhoud der pipet bevatte. Na een prik in de vinger van de patient werd het bloed tot dit merkteeken opgezogen, vervolgens de pipet met de gewenschte verdunde oplossing volgezogen, gemengd, en in kleine reageerbuisjes van 3 cc. uitgegoten. De inhoud van het gebruikte mengbuisje was ± 2 cc. De reageerbuisjes sloot hij direct hermetisch met een caoutchoucstop, liet ze 5 min. bij kamertemperatuur staan, centrifugeerde en las af. Empyrisch toonde hij aan dat de tijd van inwerking tusschen 5 min. en 24 uur evenals de temperatuur gedurende dien tijd, varieerende van 12° tot 37° (broedstoof) slechts geringe verandering in de uitkomsten bracht. Alleen bij lang verblijf (24 u.) in de broedstoof treedt haemolyse iets eerder op. Grooter gewicht hechtte Ribierre aan steriel werken, vooral wanneer men de buisjes meerdere uren laat staan.

Ribierre bepaalde de minimum-resistentie, R^1 en de maximum-resistentie R^2, waaronder hij verstond die verdunning, waarbij macroscopisch geen laagje van roode bl. lich. op de bodem van het buisje overbleef. De tusschen R^1 en R^2 liggende graden van haemolyse bestempelde hij met de benamingen „hémolyse legère, nette, très nette". Door deze termen in abscis, het % der NaCl oplossingen in ordinaat te plaatsen verkreeg hij in een curve een beeld van de gang der haemolyse.

Veyrassat had eenige maanden voor Ribierre in een „thése de Lyon" hetzelfde onderwerp behandeld. Met een kleine wijziging gebruikte hij de methode door Chanel aangegeven: 2 m.m.^{3} bloed worden gemengd met $^1/_2$ cc vloeistof van Hayem en het aantal r. bl. lich. in dit mengsel geteld. Verder worden telkens 2 m.m.^{3} bloed gebracht in de volgende oplossingen.

a. in $^1/_2$ cc. serum van Grancher (een 2,50 % oplossing van Na^2SO_4 in water).

b. in $^1/_2$ cc. van een mengsel van 1 deel serum van Grancher met 1 deel water.

[illegible] cc van een mengsel van 1 deel serum van Gruenthal met 2 deelen water.

Na [illegible] uur worden in deze 3 oplossingen de met aangetaste i. bl. [illegible] geteld. Als gemiddelde vond hij bij normale menschen in de oplossing a. geen of een geringe haemolyse, in de oplossing b 60 à 70 %, het aangetaste i. bl. [illegible] in de oplossing c 5 à 10 %, met aangetaste i. bl. [illegible]. De oplossing b. wordt hoofdzakelijk als maat der resistentie gebruikt.

Lichtenstein brengt in elk van een aantal buisjes met 5 cc NaCl oplossingen tusschen 0.46 % en 0.70 %, een druppel met gedefibrineerd bloed. Na 2 minuten voegt hij aan elk buisje overvloedig geconcentreerde NaCl oplossing toe tot de concentratie in alle buisjes ongeveer 1 % bedraagt. Hierdoor wordt een einde gemaakt aan het osmotische proces. De buisjes worden gecentrifugeerd en zoomin in de bovenstaande vloeistof [illegible] de graad van haemolyse bepaald.

Max von Werden gebruikte net, zooals de meeste andere onderzoekers een 200-voudige verdunning van bloed in 0.9 % NaCl als stamoplossing, maar het de graad der verdunning afhangen van het aantal r. bl. per c.mm. Voor elke millioen per c.mm. aan bij een 100-voudige verdunning, als bijv. bij een anaemie met 300.000 r. bl. per cmm. worden de uitgewasschen r. bl. met een 30-voudige hoeveelheid 0.9 NaCl oplossing gemengd. Met deze stamoplossing deed hij zijn resistentiebepalingen.

Iets verschillend van alle voorgaande methoden is die, welke oorspronkelijk door Janowski aangegeven, later door Cohnheim gevolgd en voor de kliniek meer bruikbaar gemaakt is. Zij berust op het verschijnsel dat een mengsel van een volkomen hoeveelheid bloed met een met haemolyseerende NaCl oplossing een onderscheidene vloeistof vormt, welke echter bij verdunning der oplossing doorschijnend wordt, wanneer meer r. bl. [illegible] aan

haemoglobine verliezen. In een glazen vaatje met plan-parallele wanden bracht Conradi een druppel van het te onderzoeken bloed en liet uit een buret 0,5 cc. van een 0,4 % NaCl oplossing toevloeien. Uit de tweede buret gevuld met 0,2 % NaCl oplossing liet hij zoveel toevloeien tot de inhoud van het mengvaatje door de optredende haemolyse doorzichtig geworden was om een er achter geplaatst letterteeken (2) te kunnen onderscheiden. Op het oogenblik dat dit mogelijk wordt heet, volgens Conradi, het grootste gedeelte der r. bl. zijn haemoglobine afgegeven. De graad van resistentie achtte bepaald wordt door hem dan ook plasmum-resistentie (P. R.) genoemd.

Sandaya deed zijne onderzoekingen met eene wijziging volgens de compronetzkije methode van Hamburger. De verdunde NaCl oplossingen maakte hij in grootere hoeveelheden (200 cc.) van te voren gereed. Van deze oplossingen welke onderling 0,01 % verschilden deed hij 10 cc. in 12 reageerbuisjes van gelijke wijdte. Hij begon met 0,51 % eindigde met 0,42 %. In elk buisje druppelde hij met een pipet 2 druppels gedefibrineerd bloed en liet ze dan 18 tot 24 uur in een ijskast staan waarna werd afgelezen. Hij bepaalde slechts het begin der haemolyse (K.).

Uitgebreide en nauwkeurige onderzoekingen over resistentie zijn in 1914 gedaan door Etienne May. Daar hij het gewicht rechtte aan een vaste verhouding tusschen hoeveelheid bloed en hoeveelheid NaCl oplossing besteedde hij hieraan bijzondere zorg. Voor het maken der oplossingen had hij een pipet met vervaardigen van 2 cc. inhoud verdeeld in 100 gelijke deelen. Uitgaande van een stamoplossing van 7 % NaCl nam hij hiervan zooveel % cc. als het gewenschte % NaCl bedrag en verdunde deze hoe-

---

1) Voor een uitvoerige beschrijving der methode en van het instrumentarium raadplege men Folia haematologica 1913. Archiv. pag. 1 tot 21.

veelheid met aqua destillata tot $^{70}/_{50}$ cc. Een eenvoudige berekening doet zien dat men zoodoende inderdaad het gewenschte $^{0}/_{1000}$ verkrijgt. Stel dit $^{0}/_{000}$ is a. Men neemt dus $^{a}/_{50}$ cc. van de stamoplossing. Deze $^{a}/_{50}$ cc. bevatten $\frac{7a}{1000}$ gr. NaCl. Na verdunning met aq. destill. tot $^{70}/_{50}$ cc. bevat het mengsel dus ook $\frac{7a}{1000}$ gr. NaCl. 1 cc. van het mengsel bevat $\frac{a}{10000}$ Gr. NaCl, m. a. w. het is $^{0}/_{000}$ is a.

Nadat het bloed gewasschen was in eene isotonische natrium-oxalaatoplossing werd hiervan met een bepaalde druppelteller (van Duclaux) een drup in elk reageerbuisje gebracht.

Voor het bepalen van de graad der haemolyse volgde May een colorimetrische methode. Met dezelfde pipet en druppelteller als boven beschreven voegde hij in een 3tal buisjes een druppel van het te onderzoeken bloed en $^{70}/_{50}$ cc. aqua destillata bij elkaar. In deze buisjes trad volledige haemolyse op. Van de aldus verkregen haemoglobine-oplossingen maakte hij door verdunning met water een reeks oplossingen welke 10 %, 20 % enz. van de geheele hoeveelheid haemoglobine bij volledige haemolyse bevatten. Daar hij bij het maken dezer reeks haemoglobineoplossingen van dezelfde verhouding tusschen hoeveelheid bloed en hoeveelheid oplossingsmiddel uitging als bij het bepalen der resistentie, kon hij ze als schaal gebruikende nagaan hoe groot het % haemoglobine was in een bepaalde verdunde NaCl oplossing uitgetreden. Met deze schaal ging hij niet hooger dan 80 %, daar tusschen 80 % en 100 % de kleur te intensief wordt om nog verschillen van 10 % waar te kunnen nemen.

Bij het bepalen der maximale resistentie onderscheidde hij nog twee graden Het laagje der bezonken roode bloedlich. wordt in de buisjes met sterkere verdunningen steeds kleiner. May vond nu dat in het laatste of de beide laatste

buisjes het laagje der bezonken r. bl. lich. zich niet meer als schijfje maar als een rood kringetje voordeed. Dit verschijnsel, dat dus steeds direct aan de totale haemolyse voorafgaat, noemde hij „stade annulaire".

Hij wees er op dat het van groot gewicht is steeds nauwkeurig na te gaan of deze „stade annulaire" nog aanwezig is daar men anders een te hooge waarde voor de maximum resistentie vindt. Om het dikwijls zeer dunne kringetje der r. bl. lich. waar te nemen kijkt hij steeds in de lengterichting door het buisje boven een witte ondergrond.

Met zijn colorimetrische schaal als maatstaf gaf May, evenals Ribierre dat gedaan had, in curven een beeld van de resistentie.

Naast de in het vorige beschreven methode zijn er nog tal van andere die echter in hoofdzaak met een dezer methoden overeenkomen.

Het kan geen verwondering baren dat met een dergelijke uitloopende methodiek door de verschillende onderzoekers geen eensluidende resultaten verkregen zijn.

Zoo is tot op heden nog niet met zekerheid vastgesteld welke de minimale- en maximale resistentie van het bloed van een gezond mensch is. Wel zijn alle onderzoekers het er over eens dat deze waarden, bepaald bij een groot aantal gezonde individuën, vrij constant zijn, maar de waarden welke zij opgeven zijn zeer verschillend.

Zoo geven o.a. Chauffard en Rendu als waarden voor R^1 op: 0,42—0,38, voor R^2: 0,16—0,08, terwijl May voor dezelfde waarden respectievelijk 0,48—0,46 en 0,32—0,28 aangeeft. Veel belangstelling bestond in het begin voor de vraag of de resistentie der r. bl. lich. ook beinvloed werd door leeftijd, ras en geslacht van het individu of door verschillende physiologische omstandigheden als honger, dorst, menstruatie, zwangerschap, verblijf in het gebergte.

Zoo vond Chanel de resistentie bij kinderen en grijsaards

lager dan bij volwassenen, Vicarelli en Maragliano verlaagde resistentie tijdens zwangerschap, puerperium- en lactatieperiode, welke uitkomsten door geen der latere onderzoekers bevestigd zijn.

Janowsky, Gallerani en Ballazzi constateerden resistentieverlaging tengevolge van honger en ondervoeding, Wanner hetzelfde na verblijf in het gebergte.

Van groot practisch belang was de vraag, of de haemolyse een gevolg daarvan was dat alle erythrocyten een deel van hun haemoglobine verloren of wel, dat enkele erythrocyten geheel te gronde gingen zoodat al hun haemoglobine vrij kwam.

Dienes bepaalde in een aantal buisjes met partiëele haemolyse het gewicht van de bezonken erythrocyten benevens de hoeveelheid haemoglobine welke zij bevatten (met de haemoglobinometer). Hetzelfde deed hij met buisjes waarin nog geen haemolyse opgetreden was. Aannemende dat het haemoglobine 50 % van het gewicht van een erythrocyt vertegenwoordigt zet hij de gevonden haemoglobinegraden in gewichtsgraden om en vindt dan een constante verhouding tusschen het gewicht der roode bl. lich. en het berekende heamoglobinegewicht. Hieruit besloot hij dat de bezonken roode bl. lich. steeds dezelfde hoeveelheid haemoglobine bevatten, dat dus in geval van haemolyse een aantal r. bl. lich. geheel opgelost moeten zijn. Daar echter niet algemeen aangenomen wordt dat het gewicht van het haemoglobine de helft van dat van de erythrocyt is, gold de conclusie van Dienes niet als bewijzend.

Een eenigszins andere weg werd door May ingeslagen. Deze bepaalde in een aantal buisjes met partieele haemolyse, na ze flink geschud te hebben om de inhoud zoo homogeen mogelijk te doen zijn, in de telkamer het aantal overgebleven erythrocyten. Vervolgens werden de buisjes gecentrifugeerd, waarna hij in de bovenstaande vloeistoffen

op dezelfde wijze als bij zijn resistentiebepalingen de graad der haemolyse vaststelde. Hij vond nu steeds een vaste overeenkomst tusschen de vermindering in het aantal erythrocyten en het percentage uitgetreden haemoglobine. De partieele haemolyse is dus op te vatten als de totaalhaemolyse van een deel der erythrocyten.

May maakt in zijn proefschrift geen gewag van de onderzoekingen van H. Handovsky die reeds twee jaren te voren hetzelfde principe tot vraagstuk had trachten op te lossen. Ook Handovsky kwam op grond zijner waarnemingen tot de gevolgtrekking dat de partieele haemolyse veroorzaakt wordt door de totale haemolyse van een gedeelte der erythrocyten.

Dat niet alle erythrocyten van eenzelfde bloeddruppel dezelfde resistentie hebben, was reeds veel langer bekend.

Twee vragen deden zich daarbij als vanzelf voor:

1°. bestaan er andere, hetzij morphologische, hetzij chemische verschillen in de samenstelling der meer en der minder resistente r. bl. lich.

2°. is de resistentie een factor van de vitaliteit van het r. bl. lich.

Talrijk zijn de onderzoekingen geweest die de oplossing van het eerste vraagstuk tot doel hadden. Hoewel veel er op wijst dat deze onderzoekingen later voor de praktijk een groote waarde zullen blijken te bezitten, zijn zij heden nog hoofdzakelijk uit een physiologisch oogpunt van belang. Wij zullen ze daarom hier slechts in hoofdtrekken meedeelen.

Morawitz en Pratt verkregen door injectie van phenylhydrazin een resistentievermeerdering zoowel van R^1 als R^2. Door herhaalde injecties ontstonden ten slotte zelfs erythrocyten die tegen aqua destillata bestand waren. Itami en Pratt, die deze onderzoekingen voortzetten vonden daarbij tevens een sterke vermeerdering van de stromasubstantie der erythrocyten. Zij gaven aan dit verschijnsel

de benaming „pachydermie" en meenden het in verband te moeten brengen met de vermeerderde resistentie. Rosenthal heeft dit later tegengesproken op grond van het feit dat hij ook in vitro, door bloed met phenylhydrazen samen te brengen, pachydermie der erythrocyten zag optreden, waarmee echter geen resistentievermeerdering gepaard ging.

Von Limbeck verwekte resistentievermeerdering na intraveneuze injectie van galzure zouten. Strasser en Neumann konden in vitro resistentievermeerdering door arsenicum doen optreden.

E. Handrick verkreeg bij konijnen, na herhaalde subcutane injecties van benzidin een verhooging van R^1 en R^2. Dieren, bij welke gedurende eenige tijd saponin of oleaten van natrium in zeer geringe hoeveelheden geinjicieerd werd, vertoonden een sterke daling van R^1, terwijl R^2-gelijk bleef. Handrick gelooft de verklaring dezer resistentieveranderingen te moeten zoeken in een inwerking der giften op het beenmerg. Aan de bloedlichaampjes zelf vond hij geen verandering.

Een meer positief antwoord is gegeven op de tweede vraag. Verscheiden onderzoekers hadden op grond hunner waarnemingen het vermoeden uitgesproken dat de jonge erythrocyten resistenter zijn dan de oude (Viola, Lapicque e.a.) Zanier en later Ubbels vergeleken bij dieren de resistentie van moederlijk en foetaal bloed. Beiden vonden bij foetaal bloed een grootere resistentiebreedte doordat, terwijl voor R^1 gelijke waarden gevonden werden, R^2 ten opzichte van het moederlijke bloed verhoogd was. Zij schreven deze verhooging van R^2 toe aan de aanwezigheid van jongere erythrocyten in het foetale bloed.

Een meer direct bewijs werd geleverd door de onderzoekingen van Snapper. Deze ontnam aan een konijn uit het oor 10 tot 15 cc. bloed. Na elke bloedontname werd de resistentie bepaald en in een curve uitgedrukt. Hij zag

nu dat telkens de curve in haar geheel in de richting der zwakke NaCl oplossingen verschoven werd en kon dit niet anders verklaren dan door aan te nemen, dat na elke bloedontrekking een deel der minder resistente erythrocyten uit het bloed verdween, waarvoor andere meer resistente in de plaats kwamen.

Ook May kwam tot dezelfde conclusie. Na herhaalde aderlatingen vond hij bij honden een verhooging van R^2. Hetzelfde vond hij bij patienten lijdend aan dikwijls zich herhalend bloedverlies (hematemesis, epistaxis, metrorrhagie). Van niet minder belang zijn de proeven verricht aangaande de verandering in resistentie bij dieren na splenectomie. Reeds de eerste Italiaansche onderzoekers hadden zich met dit vraagstuk bezig gehouden. Botazzi en Viola vonden in een geval van splenectomie gepaard gaande met een zeer sterke nieuwvorming van erythrocyten een vermeerderde resistentie.

Chalier en Charlet experimenteerden met honden en konijnen. Na splenectomie vonden zij bijna steeds verhooging van H^1 (R^1), waarbij H^2 (hiermede duiden schrijvers dat punt van de resistentiecurve aan, waar de haemolyse plotseling sterk toeneemt) meestal een weinig verhoogd was, H^3 (R^2) echter steeds gelijk bleef.

In ons land heeft voor eenige jaren L. Pel dergelijke onderzoekingen gedaan bij honden. De resultaten waartoe hij kwam zijn in zooverre afwijkend van die van Chalier en Charlet, dat hij niet alleen R^1, doch ook R^2 verhoogd vond en wel in gelijke mate, zoodat de resistentiecurve in haar geheel naar den kant der zwakkere NaCl oplossingen verschoven was.

Om de mogelijkheid uit te sluiten dat de veranderde resistentie het gevolg kon zijn van de operatieve ingreep verrichtte hij bij eenige honden ter controle resectie van een stuk van het omentum. Hij zag daarna nooit een verandering in de resistentie optreden.

Noch Chalier en Charlet, noch Pel konden een afdoende verklaring voor hun resultaten geven.

Gaan wij thans na welke resultaten er verkregen zijn met het onderzoek naar de resistentie der r. bl. lich. bij pathologische toestanden, dan blijken deze nog slechts zeer weinige te zijn. Feitelijk kan men zeggen dat slechts bij twee ziektetoestanden algemeen dezelfde verandering in de resistentie gevonden is. Bij het door Minkowsky voor 't eerst beschreven ziektebeeld, tegenwoordig onder de naam „haemolytische icterus" bekend, vond Chauffard in 1907 een sterke daling der beginhaemolyse. Korten tijd daarna beschreven Widal en zijn leerlingen Philibert, Abrami en Brulé verschillende gevallen van een niet congenitale maar verkregen vorm van haemolytische icterus waarbij met de door hen gebruikte methode der gewasschen r. bl. lich. ook steeds een daling der beginhaemolyse aantoonbaar was.

Behalve een enkele uitzondering [1]) zijn ook alle volgende onderzoekers het er over eens dat bij deze aandoening de osmotische resistentie der erythrocyten verlaagd is.

Daarentegen werd bij alle andere vormen van icterus een verhooging van R_1, meestal gepaard gaande met een verhooging van R_2, gevonden. Het aantal uitzonderingen is echter aanmerkelijk grooter dan bij den haemolytischen icterus.

Op grond van het feit dat enkele onderzoekers een vermeerderde resistentie gevonden hadden bij maligne tumoren (Chanel, Vaquez, Janowsky) deed Lang in 1902 een groot aantal resistentiebepalingen bij patienten met

---

[1]) Lommel heeft 2 gevallen van haemolytische icterus gepubliceerd, waarbij hij geen daling der resistentie kon aantoonen.

Door Heijmans van den Bergh is een geval beschreven van haemolytische icterus met paroxysmale haemoglobinurie. Ook hierbij bleek de meerdere fragiliteit der r. bl. lich. niet bij de bepaling der resistentie tegenover hypisotonische NaCl soluties.

carcinoma ventriculi en andere maagziekten. Hij gebruikte bij dit onderzoek de Schriftprobenmethode, bepaalde dus de Pl. R. Hij vond bij lijders aan carcinoma ventriculi in 95 % der gevallen de Pl. R. verhoogd daarentegen bij andere maagaandoeningen een normale of soms verlaagde resistentie. Evenals Janowsky nam hij aan dat door het neoplasma toxische stoffen afgescheiden worden, welke in het bloed een verhoogde resistentie der erythrocyten bewerkstelligen. Zoover ging Lang zelfs in zijn gevolgtrekking, dat hij aannam dat de verhoogde resistentie der erythrocyten bij carcinoma gelijke tred hield met de grootte en uitbreiding van het neoplasma.

Hij stelde voor, de resistentie-bepaling als middel te gebruiken bij de differentiaaldiagnose tusschen carcinoma ventriculi en pernicieuse anaemie, te meer waar bij deze laatste in de meeste gevallen een verlaagde resistentie gevonden werd.

Dat de uitkomsten zijner onderzoekingen niet die gevolgen gehad hebben welke zij deden verwachten blijkt wel hieruit dat Isaac in 1911 in een overzicht over de toenmalige stand van het vraagstuk der klinische resistentiebepalingen het volgende schreef:

„Wenden wir uns jetzt zu den Ergebnissen der klinischen Risistenzbestimmungen, so ist zunächst zu betönen, dass diese mit wenigen Ausnahmen weder in theoretischer noch in diagnostischer Hinsicht besonders werthwoll sind. Nach dem Verhalten der Resistenz giebt es Krankheiten mit vermehrter oder verminderter Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen gegenüber hypisotonischen Lösungen. Als sicher kann es heute gelten, dass die meisten Formen des Ikterus zu der ersteren Art gehören, während eine ganz bestimmte, seltene Abart der Gelbucht, der sogenannte hämolytische Ikterus, von dem noch ausführlich gesprochen werden soll, mit einer bedeutend verminderten Resistenz der Erythro-

zyten einhergeht. Weiterhin beanspruchen bezüglich des Verhaltens der Resistenz die eigentlichen Blutkrankheiten ein grösseres Interesse. Bei der Perniciösen Anämie ist eine Verminderung der Resistenz, wie aus den älteren Arbeiten hervorgeht, wohl die Regel."

Over een verandering der resistentie bij Carcinoom wordt hier dus met geen woord gesproken.

Toch hebben de meeste onderzoekers zoowel van vroegere als latere tijd naast een normale, dikwijls een verhoogde, zelden een verlaagde resistentie bij carcinoom der inwendige organen kunnen constateeren. Viola, Vaquez en Laubry vonden normale of verhoogde resistentie. Chanel en Strauss vonden bij carcinoma oesophagi steeds verhoogde resistentie. Hetzelfde vond Schmidt—Lechner bij 25 gevallen van carcinoom der vrouwelijke geslachtsorganen. Veyrassat vond verhooging bij carcinoma ventriculi. Daarentegen vond v. Liebermann bij carcinoma oesophagi en carcinoma ventriculi normale of verminderde resistentie, bij meer oppervlakkig gelegen carcinomen (labium inferius, palatum, mamma) en bij carcinoma recti bijna steeds verminderde resistentie. Sandaya vond in 12 gevallen 7 keer normale waarden, 5 keer verhooging van R_1.

Van de 27 door Cohnreich onderzochte gevallen vertoonden 19 aan inwendige organen (maag en ingewanden met klieren, ovarium, corpus uteri) gelocaliseerde carcinomen allen verhooging, daarentegen van 8 aan periphere organen gelocaliseerde (cervix uteri, vagina, prostata, orbita) 3 verhooging, 2 vermindering en 3 normale waarden van de Pl. R.

May onderzocht 7 gevallen van carcinoom (4 carcinomata ventriculi en 3 carcinomata uteri). In alle 7 gevallen vond hij een vermindering van R_1 gepaard gaande met een vrij sterke verhooging van R_2, dus steeds een vergroote resistentie-breedte. De resistentie bij carcinoom wordt door May behandeld in het hoofdstuk „La resistance globulaire

dans les anémies secondaires". Bij anaemie tengevolge van tuberculose vindt hij een verhooging van R_2 bij normale R_1. Van de overige secundaire anaemieën is het resistentiebeeld niet typeerend voor het aetiologisch moment.

De verhooging van R_2 bij anaemie (in den ruimsten zin des woords) beschouwt May als een teeken van productie van nieuwe erythrocyten (rénovation sanguine), hecht er zelfs meer waarde aan dan aan het bloedbeeld.

Zeer uiteenloopend zijn de opgaven omtrent de resistentie bij verschillende bloedziekten. Zoo vonden bij chlorose Veyrassat, Chanel en Sandaya vermindering, Neumann, v. Limbeck, Jakuschewsky en Cohnreich verhooging.

Van lymphatische leucaemieën zijn slechts enkele gevallen onderzocht waarbij zoowel normale (Cohnreich), verminderde (Cohnreich, Strasser—Neumann) als verhoogde (Strauss) resistentie gevonden is.

Meer overeenstemming bestaat er bij de myeloïde leucaemie waar alleen Cohnreich in een geval verhooging, Cohnreich en Sandaya ieder in een geval normale waarden, Strasser en Neumann, v. Limbeck en v. Liebermann overigens steeds verminderde resistentie constateerden.

Bij de pernicieuse anaemie werd vroeger vrij algemeen verminderde resistentie aangenomen (Veyrassat, Strauss, v. Liebermann, Peyton Rous, Ehni en Alexejeff). Daarentegen verkreeg Sandaya (2 gevallen) normale waarden voor R_1. May vond in 4 gevallen steeds een vermindering van R_1, daarbij altijd een geringe verhooging van R_2.

Ook de resistentie bij tuberculose is het onderwerp geweest van tal van onderzoekingen. Von Liebermann meende bij lichte gevallen normale, bij zware gevallen verminderde resistentie te moeten aannemen. Door latere onderzoekers is dit niet bevestigd. May vond zeer constant een geringe

verhooging van R. Overigens kan men zeggen dat naast enkele opgaven van verhoogde en enkele van verminderde resistentie de meeste onderzoekers normale waarden bij tuberculose gevonden hebben.

Ook Weihrauch, die in een groot aantal gevallen van tuberculose (170) de resistentie onderzocht heeft volgens de methode van v. Liebermann, vond slechts in 29 % der gevallen verminderde resistentie.

Van de resistentie bij andere pathologische toestanden biedt slechts die bij acute infectieziekten meerdere iets bijzonders als daarbij in het overwegend grootste aantal opgaven van verhoogde resistentie gesproken wordt. Jakuschewsky neemt aan dat deze verhooging gelijke tred houdt met de stijging der temperatuur.

Het aantal opgaven van verminderde resistentie bij acute infectieziekten is zeer gering en voornamelijk van vroegere onderzoekers (Viola, Castellino). Van de latere onderzoekers is het slechts Sandaya die meestal normale waarden, daarnaast echter even dikwijls verhooging als vermindering van R, constateerde.

Cecconi vond in 26 gevallen van nephritis chronica steeds verhoogde resistentie. Colberg en Sandaya normale of verhoogde waarden. May bovendien nog vermindering van R. (de opgaven der laatste schrijvers betreffen alle mogelijke vormen van nephritis).

Veel interesse bestond uit den aard der zaak voor de resistentie bij paroxysmale haemoglobinurie. Ook bij deze merkwaardige aandoening werd zoowel normale (Moro en Nadal), verminderde (Chvostek) als verhoogde resistentie (Chwostschilowa) geconstateerd. Ehrlich, Marti, Viault en Marchand geven op dat tijdens de aanval de resistentie verminderd is.

Het ligt niet in mijn bedoeling hier verder systematisch alle ziekten met de daarbij gevonden afwijkingen in de

resistentie en hun onderzoekers op te sommen. Wenscht men een dergelijk overzicht dan raadplege men van de oudere schrijvers de tabellen van Veyrassat[1], voor latere onderzoekingen die van Sandaya[2] en Cohnreich[3].

Van de onderzoekers die zich meer in 't bijzonder met de haemolytische icterus beziggehouden hebben moet ik hier nog noemen J. Chalier. Deze heeft naast een 7-tal eigen waarnemingen van congenitale en verkregen haemolytische icterus de tot 1909 in de litteratuur voorkomende gevallen verzameld. Van zijn eigen gevallen van verkregen haemolytische icterus was een patient lijdende aan carcinoma hepatis, een ander aan cirrhosis hepatis. Overigens noemt hij als aetiologisch moment van deze vorm van haemolytische icterus: vergiftigingen, verschillende infecties, pneumonie, typhus, malaria, anaemische toestanden, zwangerschap met albuminurie en secundaire syphilis.

Alvorens de in het voorgaande beschreven methoden en hunne resultaten aan een nadere beschouwing te onderwerpen, lijkt het mij gewenscht eerst uiteen te zetten aan welke eischen een methode voor resistentiebepaling uit klinisch oogpunt moet voldoen en wat het doel van het onderzoek zijn moet.

Daar het hier een methode van onderzoek geldt die dagelijks, in sommige gevallen zelfs meermalen daags, bij dezelfde persoon herhaald moet kunnen worden, is het in de eerste

[1]) A. Veyrassat: Des Variations de résistance des Hématies et de l'Hémoglobine dans divers états pathologiques.
Thèse de Lyon 1902.

[2]) H. Sandaya: Untersuchungen über die Resistenz menschlicher Erythrocyten bei verschiedenen Krankheiten.
Inaugural-Dissertation. Göttingen 1912.

[3]) E. Cohnreich: Klinische Bestimmungen der Erythrocytenresistenz besonders im Dienst der Krebsdiagnose.
Folia Haematologica. Archiv. Bd. XVI. Heft. 3.

plaats een vereischte dat de wijze waarop het bloed ontnomen wordt voor de patient de minst mogelijke schade oplevert. Elke methode die dan ook venapunctie vereischt (o. a. Sandaya) moet als voor de kliniek ongeschikt geacht worden.

Even als bij elke andere klinische onderzoekingsmethode is het verder gewenscht, dat het instrumentarium en de wijze van uitvoering zoo eenvoudig mogelijk zijn, zonder dat daardoor de voor het beoogde doel noodige graad van nauwkeurigheid geschaad wordt.

Het doel van het onderzoek moet zijn een beeld te geven van de resistentie van alle in het onderzochte bloed voorkomende erythrocyten. Immers, sinds men weet dat niet alle erythrocyten van hetzelfde bloed gelijkwaardig zijn wat de resistentie betreft, moet een onderzoek dat slechts de resistentie van een deel der erythrocyten bepaalt, wel als onvolledig beschouwd worden.

Van de 2 hoofdgroepen van methoden die ik het eerst tegenoverelkaar gesteld heb nml. de microscopische en de macroscopische zou men verwachten dat de eerste een aanzienlijk hooger graad van nauwkeurigheid zou bereiken dan de tweede. Inderdaad echter is dit niet het geval en wel door het volgende verschijnsel. De intacte erythrocyten in de hypoisotonische zoutsoluties klonteren dikwijls samen tot grootere of kleinere conglomeraten, welke slechts door sterk schudden en nooit met zekerheid weer in de afzonderlijke cellen uiteenvallen.

Dit verschijnsel, waarop reeds Urcelay gewezen heeft en wat ik zelf ook, vooral bij anaemieën herhaaldelijk heb kunnen constateeren, heeft natuurlijk een niet te controleeren fout bij de telling tengevolge. Wordt dus hierdoor het verschil in nauwkeurigheid zeer problematisch, de microscopische is bovendien uit den aard der zaak veel omslachtiger en tijdroovender. Ik acht dan ook voor de kliniek de

macroscopische methode ver boven de microscopische te verkiezen.

Van de beide door Hamburger aangegeven methoden was de eerste voor physiologische doeleinden bestemd en dan ook, wegens de groote quanta bloed die er bij gebruikt werden, voor een klinisch onderzoek niet geschikt.

De tweede methode vereischt integendeel slechts zeer kleine hoeveelheden bloed. Een groot voordeel bij deze methode is bovendien de vaste verhouding die steeds bestaat tusschen hoeveelheden bloed en NaCl oplossing.

Aan de door Ribierre gevolgde methode zijn uit een praktisch oogpunt groote bezwaren verbonden. Hoe deze onderzoeker de geheele bewerking onder inachtneming van strenge aseptiek wil uitvoeren, is ons een raadsel. Waar bovendien geen der latere schrijvers ooit de wenschelijkheid van zoo volledig mogelijke aseptiek geopperd heeft op grond van onregelmatigheden in de uitkomsten, gelooven wij dan ook dat Ribierre hierdoor zijn methode onnoodig moeilijker gemaakt heeft.

Zeer omslachtig is ook de wijze waarop hij zijn mengsel van bloed met hypisotonische NaCl-soluties bereidt. Dat een constante verhouding tusschen de hoeveelheden bloed en zoutsolutie noodzakelijk is, kan thans als genoegzaam bewezen aangenomen worden. Dit doel kan echter bij de vereischte nauwkeurigheid op eenvoudiger wijze verkregen worden dan met de mélangeur welke Ribierre gebruikt. Bovendien moet bij een resistentie-bepaling, waarbij toch een 10 à 15-tal verdunningen met bloed gemengd worden, de mélangeur een even groot aantal keeren gereinigd worden, tenzij men 15 gelijksoortige mélangeurs tot zijn beschikking heeft.

Afgezien van de te gecompliceerde techniek verdient het werk van Ribierre overigens volle aandacht. Hij was de eerste die er op wees dat niet slechts R_1 en R_2,

doch ook de er tusschen gelegen graden van haemolyse en de resistentiebreedte beteekenis hebben. Aan het slot van zijn werk schrijft hij in de conclusies, waartoe hij komt: „Si, à l' heure actuelle nous les (variations de la résistance globulaire) envisageons d'une façon un peu rudimentaire et à la lumière de ces deux seules données, augmentation ou diminution, l'étude *des courbes de résistance* nous permet déjà d'entrevoir que cette dernière peut revêtir des modalités plus complexes. Celles-ci précisées sinon pour chaque maladie, tout au moins pour certains groupes nosologiques ou pour certains syndromes, auront alors une valeur sémiologique au moins aussi importante que les variations numériques des globules rouges ou que les modifications de la valeur globulaire".

Zijn resultaten: resistentie-verhooging in alle gevallen van icterus met inbegrip van de acholurische icterus, zijn later, wat deze laatste betreft, door Chauffard weerlegd. Dat desniettegenstaande het werk van Ribierre ook bij latere schrijvers naar waarde geschat is, blijkt wel uit de vele aanhalingen er uit, welke men bij hen vindt.

Van minder beteekenis is het bijna gelijktijdig met het voorgaande verschenen onderzoek van Veyrassat.

De door hem gevolgde methode geeft geen volledig beeld van de resistentie van het onderzochte bloed. Door de 3 feitelijk willekeurig gekozen verdunningen waarmee deze methode uitgevoerd wordt, bepaalt men als 't ware 3 punten in de resistentiecurve, wier plaats men ten opzichte van R_1 en R_2 niet controleeren kan.

De resultaten waartoe hij kwam: verminderde resistentie bij chlorose, anémies graves idiopathiques, pneumonie, nephritis, tuberculose, verhoogde resistentie bij carcinoma ventriculi, wijken, behalve in het laatste punt, allen af van de meerderheid der opgaven bij andere onderzoekers.

Vreemd klinkt het dat Veyrassat in zijn conclusies

het volgende schrijft: „ces variations (de résistance globulaire) sont utilisables en clinique à la condition de déterminer la résistance moyenne, c'est à dire celle du plus grand nombre des globules et de tenir compte exclusivement de la valeur de cette résistance moyenne". Deze „résistance moyenne" wordt toch door Veyrassat zelf in 't geheel niet bepaald. Wil men uitmaken bij welke verdunning de meeste erythrocyten hun haemoglobine verliezen dan moet men evenals voor de bepaling van R_1 en R_2 het bloed met een rij hypisotonische NaCl soluties van gelijkmatig afdalende concentraties met klein onderling verschil onderzoeken.

De von Liebermannsche Blutprobe houdt slechts rekening met de waarde van R_1. Ligt deze boven 0,50 dan is de resistentie verminderd, ligt zij lager, dan wordt van verhooging gesproken. De juiste waarde wordt niet bepaald. Dat een in dergelijke mate beperkt onderzoek naar de resistentie voor de kliniek weinig nut kan hebben, is zonder meer duidelijk.

De resultaten waartoe v. Liebermann met medewerking van v. Fillinger kwam kunnen moeilijk met die van anderen vergeleken worden. Opmerkelijk is het dat zij dikwijls een begin van haemolyse vonden bij gezonde menschen wanneer zij 0,05 ccm versch, niet gedefibrineerd bloed gedurende 2 minuten met een 0,5 % NaCl-oplossing voorzichtig schudden. Hoe de schrijvers tot dit resultaat zijn gekomen, is niet recht duidelijk. Het staat thans toch wel vast dat normale erythrocyten in een 0,5 % NaCl-oplossing niet te gronde gaan. Ook het schudden lijkt mij niet van invloed geweest te kunnen zijn, waar uitdrukkelijk vermeld staat „sanft schütteln."

Op grond van een klein aantal waarnemingen komt v. Liebermann tot deze gevolgtrekking: „Ueber die Natur der Krankheit gibt die Reaction keinen Ausschlusz, denn es wird gezeigt, dasz Resistenzvermindering unter

verschiédenen pathologischen resp. abnormen Verhältnissen vorkommt. Immerhin läszt sich aber sagen, dasz beträchtliche Resistenzverminderung häufiger bei langwierigen, mit allgemeiner Debilität und Anaemie einhergehenden Krankheiten beobachtet wird. Es ist eine Debilitätsreaktion." De fout schuilt hier weer in het verkeerde gebruik van het begrip „Resistenzverminderung". De eenige gevolgtrekking waartoe de resultaten der schrijvers hadden kunnen leiden was, dat bij deze ziekten een grooter of kleiner percentage der erythrocyten een lagere resistentie had dan ooit bij normale personen gevonden werd.

De door Cohnreich gevolgde „Schriftprobenmethode" biedt volgens dezen onderzoeker het voordeel dat hierbij niet de resistentie van enkelen, maar van de meerderheid der erythrocyten bepaald wordt. Dat inderdaad bij het leesbaar worden van het letterteeken de meeste erythrocyten hun haemoglobine afgegeven hebben, wordt echter door hem zonder eenig nader bewijs aangenomen. Ook gebruikt Cohnreich de zeer vage term „meerderheid", zonder verder aan te geven wat daaronder verstaan moet worden. Ten slotte ziet Cohnreich twee factoren over 't hoofd, die toch bij het leesbaar worden van het letterteeken een niet onbeduidende rol moeten spelen nml. de kleurindex van het bloed benevens de kleur en eventueele troebelheid van het serum. Om deze redenen kan ik dan ook aan de resultaten van dezen onderzoeker geen groote waarde hechten.

Zeer nauwkeurig daarentegen is de methode volgens welke May zijne resistentiebepalingen gedaan heeft. Een bezwaar vind ik alleen het gebruik van een colorimetrische schaal en het vormen van een curve van de gang der haemolyse volgens deze schaal. Bij een onderzoek toch als het hier beschrevene heeft men te kiezen tusschen twee wegen. Of men moet een methode volgen die geschikt is voor de kliniek, d.w.z. waarmee vlug en zonder groote technische moeilijkheden

een voor klinische doeleinden voldoende graad van nauwkeurigheid te bereiken is, of de methode moet uitsluitend voor zuiver wetenschappelijke onderzoekingen bestemd zijn maar dan ook zooveel mogelijk mathematische juistheid waarborgen. De wijze waarop May door middel van zijn schaal de graad der haemolyse bepaalde staat tusschen beiden in. Voor klinische onderzoekingsmethode is zij te omslachtig. Bovendien weet ieder, die zich wel eens met colorimetrische bepalingen onledig gehouden heeft, hoe lastig het is en hoeveel oefening het vereischt alvorens men tot betrouwbare resultaten komt. May zelf vindt de hoogere graden van haemolyse niet te vergelijken en gebruikt zijn schaal slechts tot 80 %. Voor een wetenschappelijk onderzoek komt dus zijne methode evenmin in aanmerking.

De resultaten waartoe hij kwam zijn moeilijk met die der vorige onderzoekers te vergelijken. In plaats van in het algemeen te spreken over verhoogde of verlaagde resistentie stelde hij verschillende typen vast van het verloop der haemolyse by pathologische toestanden en ging na waardoor deze zich van het normale verloop onderscheidden. Vooral bij de bepaling der resistentie van verschillende anaemieën blijkt de grootere waarde zijner methode daar hierbij in de meeste gevallen naast een verlaging van R_1 een verhooging van R_2 gevonden werd.

HOOFDSTUK II.

Eigen onderzoek.

A. Methodiek.

Bij mijn eigen onderzoek heb ik getracht een methode te volgen, die een zoo eenvoudig mogelijk instrumentarium behoefde, daarbij echter voldeed aan de vroeger genoemde vereischten.

Voor het bereiden der oplossingen ging ik uit van een stamoplossing van 1 % NaCl, waarvan door verdunning met gedest. water door middel van buretten telkens 100 c.c. van elke verdunning bereid werd. Deze oplossingen werden direct gebracht in fleschjes welke met een caoutchouc-stop voorzien waren. Gebruikt is chemisch zuiver NaCl van Kahlbaum, dat voor het afwegen telkens uitgegloeid werd.

Alvorens ze te gebruiken werden de fleschjes gevuld met 5 % HCl, eenige dagen in de bloedstof geplaatst, vervolgens herhaaldelijk met aq. dest. gespoeld en tenslotte met aq. dest. waarin 2 druppels phelophthalein als indicator weggezet, ter controle dat het glas geen alcali meer afgaf.

Aan het bereiden van grootere hoeveelheden der oplossingen in eens zijn, behalve het vluggere werken — immers het telkens vóór elke resistentiebepaling klaarmaken der verdunningen is zeer tijdroovend — nog eenige andere voordeelen verbonden. In de eerste plaats verkrijgt men zoodoende een meer zorgvuldige menging der verdunningen, in de tweede plaats is de fout die men maakt kleiner wanneer men 100 cc. dan wanneer men slechts enkele cc.

van een NaCl oplossing van bepaald percentage bereidt.

Na verloop van 8 à 10 dagen werden de oplossingen telkens vernieuwd. Tusschentijds uitgevoerde titraties hebben nooit een verandering in de concentraties der oplossingen aan het licht gebracht. De verdunningen liepen van 0,70 tot 0,20 % NaCl, steeds met 0,025 % afdalend. Bij een bepaling werd gewoonlijk begonnen met 0,50, geëindigd met 0,25 % NaCl.

Van de oplossingen werden telkens 3,5 cc. gebracht in zoogenaamde buisjes van Wassermann, welke het voordeel bieden een constante diameter van 7 mM. te bezitten.

De benoodigde hoeveelheid bloed werd den te onderzoeken patient ontnomen door een prik in een met aether gereinigde vingertop. Meestal is een prik voldoende, slechts indien het bloed van den patient zeer arm aan r. bl. lich is en men dus een grootere hoeveelheid behoeft, wordt men soms genoodzaakt aan een andere vinger hetzelfde te herhalen.

20 à 25 druppen bloed werden opgevangen in een buisje gevuld met 12 cc. 0,9 % NaCl oplossing, waarbij door herhaaldelijk omkeeren van het buisje voor een gelijkmatige menging gezorgd werd.

Vervolgens werd het buisje gecentrifugeerd.

Op deze wijze verkreeg ik een zeer volkomen verwijdering van het plasma der erythocryten. In de bovenstaande NaCl oplossing bevond zich meestal een groot fibrinecoagulum. De bezonken laag erythrocyten bevatten ook microscopisch geen coagula. Deze methode lijkt mij te verkiezen boven die waarbij het bloed opgevangen wordt in natriumoxalaat-oplossing, daar hierdoor de resistentie der erythrocyten beïnvloed kan worden. Volgens Iscovesco en Salignat zou Na Oxalaat een vermindering der resistentie teweegbrengen.

Na afgieten van de bovenstaande NaCl oplossing werden de erythrocyten nog twee keer met 0,9 % NaCl oplossing

gewasschen. In gevallen van sterk gekleurd serum (icterus) werd het wasschen zoo dikwijls herhaald tot de bovenstaande vloeistof volkomen kleurloos bleek.

Men heeft wel eens tegen het wasschen der r.bl.lich. het bezwaar gemaakt dat daardoor een toestand geschapen werd die in vivo niet voorkomt, de r.bl.lich. dus in abnormale omstandigheden geplaatst werden, zoodat men het recht niet had uit de aldus verkregen resultaten conclusies te trekken omtrent de eigenschappen van het bloed. Volkomen kan ik me vereenigen met het volgende door May hier tegen aangevoerde: „Mais aucune méthode n'est à l'abri d'une critique de ce genre, et même l'emploi du sang total ne nous permet pas de nous placer dans des conditions analogues à celles qui sont réalisées dans l'organisme: c'est ainsi qu'il est exceptionnel de voir l'hémolyse débuter dans une solution de chlorure de sodium à 0.9 p. 100, et c'est en général à des fragilités globulaires beaucoup moins accentuées que l'on a affaire; or, le sang est soumis, en ce qui concerne sa composition, à un mécanisme régulateur tel, que son point cryoscopique ne se modifie que dans de faibles limites et que, notamment, il ne s'abaisse jamais jusqu'à devenir égal à celui des solutions chlorurées où nous constatons en clinique le début de l'hémolyse: il en résulte que nous ne mettons la fragilité globulaire en évidence que grâce à des conditions qui ne sont jamais réalisées dans l'organisme, et que l'emploi du sang total ne nous permet pas mieux qu'un autre procédé d'assimiler nos expériences de laboratoire aux réactions vitales."

Bij gebruik van het bloed in zijn geheel heeft men bovendien het nadeel dat bij sterk gekleurde sera de NaCl oplossingen in de buisjes op hun beurt deze kleur aannemen waardoor het aflezen bemoeilijkt wordt. Speciaal bij icterus kan het zoodoende onmogelijk worden met zekerheid R_1 te bepalen, doordat de bij R_1 optredende zwak gele kleur

geheel bedekt wordt door het intensieve geel der galkleurstoffen.

Waren de r.bl.lich. voldoende gewasschen dan werd de laatste hoeveelheid 0,9 % NaCl zoo volledig mogelijk afgezogen. Op de bodem van het centrifugeerbuisje blijven dan dus de erythrocyten en leucocyten van het bloed achter, gesuspendeerd in een minimale hoeveelheid 0,9 % NaCl. Van deze suspensie werd nu met een steeds voor dit doel gebruikte pipet telkens een druppel in elk der met de hypisotonische zoutoplossingen gevulde buisjes gebracht.

Neemt men de voorzorg het centrifugeeren steeds gedurende even langen tijd voort te zetten dan zal, daar de druppels uit een en dezelfde pipet weinig verschillen, het aantal der in elk buisje gebrachte erythrocyten niet al te ver uiteenloopen. Het door de leucocyten ingenomen volume is hierbij als een te verwaarloozen grootheid beschouwd. Bij anaemieën met een groot percentage leucocyten zou men zoodoende kans loopen een niet onbedenkelijke fout te maken. In zulke gevallen is het daarom gewenscht het volumenpercent der leucocyten approximatif te bepalen en vervolgens de hoeveelheid zoutsolutie der buisjes in dezelfde verhouding te verminderen, waardoor de verhouding van aantal erythrocyten tot hoeveelheid zoutsolutie gecorrigeerd wordt.

Op deze wijze werd een voor het doel voldoende graad van nauwkeurigheid bereikt in de verhouding van het aantal erythrocyten tot de hoeveelheid hypisotonische zoutsolutie, zonder dat eerst het aantal erythrocyten van het te onderzoeken bloed per c.m.m. in de telkamer bepaald behoefde te worden. Als gemiddelde van een aantal tellingen vond ik ± 80000 erythrocyten per c.m.m.

Waren alle buisjes met een druppel der gewasschen erythrocyten voorzien, dan werden zij voor het verkrijgen van een goede menging eenige keeren voorzichtig geschud

en vervolgens bij kamertemperatuur weggezet. De tijd gedurende welke ik de inwerking liet plaats grijpen varieerde van een kwartier tot 12 uren. Na verloop van dien tijd werden de buisjes gedurende 5 minuten gecentrifugeerd waarna het resultaat kon worden afgelezen. Teneinde dit zoo nauwkeurig mogelijk te doen werden de buisjes in de volgorde hunner concentraties naast elkaar in een rekje geplaatst. Bepaald werd in de eerste plaats het begin der haemolyse, zich kenbaar makend door een lichtgele kleur der bovenstaande vloeistof. Vervolgens werd in elk der volgende buisjes door vergelijk met het voorgaande buisje nagegaan hoe sterk de haemolyse toenam. Hiertoe werd zoowel de kleur der zoutoplossing als de dikte van het laagje bezonken r.bl.lich. vergeleken.

Als totale haemolyse werd genoteerd de concentratie van het eerste buisje, op welks bodem macroscopisch geen spoor van erythrocyten meer waarneembaar was. Hoewel het „stade annulaire" van May dikwijls werd waargenomen, vond ik het niet constant genoeg om er een bijzondere beteekenis aan toe te schrijven.

Bij mijne bepalingen heb ik dus gelet op de waarden van R_1 en R_2, maar tevens op de wijze van toename der haemolyse en het aantal der buisjes tusschen R_1 en R_2. Op deze wijze krijgt men dus een beeld van het verloop der haemolyse. Voor de tusschen R_1 en R_2 gelegen phasen der haemolyse heb ik geen aparte termen vastgesteld. Of de haemolyse snel of langzaam toeneemt laat zich door vergelijking der bovenstaande vloeistoffen en de laagjes bezonken r. bl. lich. gemakkelijk bepalen.

Wil men het verloop der haemolyse uitdrukken in een curve, dan zou dit moeten geschieden door vergelijking met een colorimetrische schaal op de wijze als May dit gedaan heeft. In het litteratuuroverzicht heb ik uiteengezet welke fouten m.i. deze methode aankleven.

Tenslotte wil ik, alvorens tot de vermelding der bij mijn eigen onderzoek verkregen resultaten over te gaan, nog met een enkel woord nader toelichten waarom bij een resistentiebepaling met elke phase der haemolyse rekening dient gehouden te worden.

Vroeger, toen men de beteekenis van de partiëele haemolyse nog niet kende, kon men volstaan met de bepaling van R_1 en R_2, deze beschouwende als het begin en het einde van de weerstand van alle erythrocyten. Sinds men echter weet dat partieele haemolyse als totale haemolyse van een zeker percentage der r. bl. lich. op te vatten is, moet een resistentiebepaling aan meer eischen voldoen. Immers, het is er toch om te doen de resistentie te bepalen van alle r. bl. lich. Dit is slechts te bereiken door na te gaan hoe de haemolyse zich verhoudt in alle buisjes gelegen tusschen het buisje met R_1 en dat met R_2. Indien in het bloed van een individu erythrocyten voorkomen met zeer lage resistentie, is dit een belangrijk symptoom; het onderzoek is echter onvolledig indien niet tevens nagegaan wordt of het verloop der haemolyse van de overige erythrocyten overeenkomt met of afwijkt van het normale, bij gezonde individuen aangetroffen beeld der resistentie.

Hoewel hetzelfde reeds meermalen onderzocht is, meende ik toch geen overbodig werk te doen door de invloed van het wasschen der r. bl. lich, van de temperatuur en de tijd gedurende welke men de r. bl. lich. met de hypisotonische Na Cl oplossingen laat staan, op de resistentie nog eens na te gaan.

De resultaten welke ik kreeg, stemmen volkomen met die van vroegere onderzoekers overeen.

De invloed van het wasschen is minimaal en te verwaarloozen. De temperatuur kan varieeren van 0° tot 37° mits men de oplossingen niet langer dan eenige uren laat staan.

Bij langere duur der inwerking is het gewenscht niet boven kamertemperatuur te gaan. Stonden de buisjes bijv 24 u. in de broedstoof, dan was er een duidelijke vermindering der resistentie van alle erythrocyten waar te nemen.

Ook de beteekenis van de verhouding tusschen het aantal r. bl. lich. en de hoeveelheid hypisotonische zoutsolutie is nader onderzocht.

Daartoe deed ik in elk van drie reeksen buisjes met oplossingen van gelijkmatig afdalende concentratries 1, 2 en 3 druppels bloed. Na verloop van eenige uren werd gecentrifugeerd en de haemolyse der drie reeksen vergeleken. De resultaten hierbij verkregen zijn de volgende.

De waarde van R_1 bleef meestal gelijk, slechts een enkele keer was deze een buisje (0,025 g. Na Cl) lager in de reeks met 3 druppels. Het verloop der haemolyse onderging in zooverre wijziging dat R_2 in de reeks met 2 druppels meestal 1, in die met 3 druppels meestal 2 buisjes lager was.

De verklaring voor deze veranderingen moet waarschijnlijk als volgt zijn.

De waarde die wij voor R_1 vinden heeft slechts de beteekenis, dat bij die concentratie een zoo groot percentage erythrocyten hun haemoglobine verliezen, dat de daardoor optredende kleuring van de zoutsolutie voor ons oog waarneembaar wordt. In het daaraan voorafgaande buisje heeft ook haemolyse plaats, echter in zoo geringe mate dat dit aan onze waarneming ontsnapt. Veronderstellen wij nu eens dat in het buisje (a) met R_1 1 $^0/_{00}$, in het daaraan voorafgaande (b) 0,5 $^0/_{00}$ der erythrocyten hun haemoglobine afgeven. A priori zou men nu verwachten dat bij gebruik van 2 maal zooveel r. bl. lich, ook 2 maal zooveel haemoglobine zou uittreden. Daardoor zou in het veronderstelde geval R_1 in het buisje (b) optreden. Tegelijk echter met de r. bl. lich. voegt men ook steeds een, zij het dan ook kleine, hoeveelheid 0,9 $^0/_0$ Na Cl solutie toe, welke hoeveelheid gelijke tred

houdt met het aantal erythrocyten. De concentratie van de zoutoplossing in het buisje wordt hierdoor dus iets verhoogd. Tevens wordt deze ook nog een weinig verhoogd door het uittreden van de inhoud der minst resistente erythrocyten. Als gevolg van deze beide factoren zullen dus ook niet 2 maal zooveel r. bl. lich. hun haemoglobine afgeven, maar minder. Het hangt nu maar van de waarnemingsgrens af of men in dit geval R_1 in hetzelfde buisje of in het voorafgaande buisje zal constateeren.

In het verdere verloop der haemolyse zal deze remmende invloed zich op dezelfde wijze doen gelden. Wanneer bijvoorbeeld in een buisje na toevoegen van 1 druppel bloed 20 % der erythrocyten resistent blijkt, dan zal bij gebruik van de dubbele hoeveelheid bloed tengevolge van de verhoogde concentratie een grooter percentage erythrocyten resistent blijven. Zoo laat zich dan ook verklaren dat in dat geval R_2 steeds in een buisje van een of twee graden lagere concentratie gevonden wordt.

De in het voorgaande beschreven onderzoekingen heb ik alle gedaan zoowel met bloed van konijnen als met dat van gezonde en aan verschillende ziekten lijdende individuen.

De uitkomst was steeds dezelfde.

B. Resultaten.

De resistentie bepaald bij een honderdtal oogenschijnlijk gezonde individuen van verschillend geslacht en leeftijd volgens de beschreven methode, gaf de volgende uitkomsten. In het overgroote aantal (77) werd R_1 gevonden bij 450, in 16 gevallen bij 425, in 7 gevallen bij 475. Hierbij dient opgemerkt dat de kleurintensiteit bij R_1 niet steeds dezelfde was en in de gevallen van 475 altijd zeer zwak, in die van 425 altijd zeer sterk was.

Het verdere verloop der haemolyse was nu zoo dat in

het volgende buisje de kleur iets toegenomen was. In het 3e buisje was deze toename zeer sterk, zoodat de kleur der vloeistof, in tegenstelling met het geel of geel-rose der beide eerste buisjes, uitgesproken rood was. Tevens kon men uit de mindere dikte van het laagje der bezonken r. bl. lich. opmaken dat het grootste gedeelte der r. bl. lich. hun haemoglobine afgegeven hadden. Deze snelle overgang, die ik kortheidshalve met R^1 zal aanduiden, treedt soms reeds in het 2e buisje op, nl. in die gevallen, waarin R_1 sterk is, zooals altijd bij R_1 425. R^1 werd dan ook aangetroffen zoowel bij 425 als bij 400. In de op R^1 volgende buisjes nam de haemolyse geleidelijk toe, beter te controleeren door de dikte der laagjes bezonken r. bl. lich. dan door de kleur der oplossingen, totdat bij 325 of bij 300 R_2 bereikt werd.

In de tweede plaats is de resistentie bepaald bij een groot aantal patiënten met ziekten van verschillenden aard, welke niet of met zeer geringe anaemie of icterus gepaard gingen.

Bij geen dezer gevallen kon ik, noch in de waarden van R_1 en R_2, noch in het verloop der haemolyse, een afwijking vinden van het bij gezonde individuen gevondene, zooals blijkt uit de tabel.

INITIALEN, GESLACHT EN LEEFTIJD DER PATIËNTEN.	DIAGNOSE.	OPMERKINGEN.	VERLOOP DER RESISTENTIE.
R. F. ♂ 25 j.	tubercul. pulmon.	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 400, geleidelijke toename tot R_2 325
H. B. ♂ 30 j.	„ „	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
M. G. ♀ 13 j.	„ „	„ „ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 325
H. B. ♂ 23 j.	„ „	„ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
H. ♀ 28 j.	„ „	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
H. L. ♂ 12 j.	„ „	„ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
S. ♀ 21 j.	„ „	„ „ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 300
H. T. ♂ 34 j.	„ „	„ „ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 325
B. ♂ 30 j.	„ „	lichte cystitis en nephritis overigens goede alg. toestand	R_1 457, R^1 425, „ „ „ R_2 325
B. D. ♂ 30 j.	„ „	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
B. ♀ 45 j.	„ „	„ „ „ geringe afwijkingen	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
J. S. ♂ 17 j.	„ „	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300

INITIALEN, GESLACHT EN LEEFTIJD DER PATIËNTEN.	DIAGNOSE.	OPMERKINGEN.	VERLOOP DER RESISTENTIE.
L. L. ♂ 35 j.	tubercul. pulmon.	algemeene toestand goed	R_1 475, R^1 425, geleidelijke toename tot R_2 300
H. K. ♂ 34 j.	pleurit. exsudativ.	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
B. L. ♂	„ „	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
H. B. ♂ 25 j.	„ „	„ „ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 300
P. S. ♀ 42 j.	pleurit. exsudativ.	„ „ „	R_1 550, R^1 425, „ „ „ R_2 325
H. B. ♂ 50 j.	emphysema pulmon	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
J. H. ♂ 56 j.	„ „	„ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
G. H. ♂ 57 j.	„ „	„ „ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 325
A. N. ♀ 85 j.	bronchit. chronic.	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
J. B. ♂ 45 j.	„ „	bronchiectas.	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 300
A. S. ♂ 31 j.	„ „	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
G. S. ♀ 12 j.	bronchit. acut.	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
L. L. ♂ 28 j.	bronchit. chronic.	bronchiectas.	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
E. B. ♀ 22 j.	pneumon. croupos	normaal verloop	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
A. R. ♂ 63 j.	„ „	„ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 300
W. B. ♂ 21 j.	asthma bronchiale	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
A. H. ♀ 44 j.	„ „	enteroptose	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
K. ♀ 47 j.	aorta insufficientie	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425

L. S. ♂ 42 j.	aorta insufficientie	splenomegalie, Wassermann —	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 325
B. M. ♂ 44 j.	insufficientie mitralis	gecompenseerd	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 325
B. J. ♂ 32 j.	stenos. mitralis.	cyanose	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 300
A. B. ♂ 53 j.	myodegeneratio cordis	chron. nephritis. Bldr. 175	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 300
R. R. ♂ 77 j.	hypertroph. cordis	algemeene toestand goed	R_1 475, R^1 425,	„	„	„ R_2 325
J. P. ♂ 76 j.	myodegeneratio cordis	prostaat hypertrophie	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 300
M. W. ♀ 25 j.	tachycardie	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 300
G. D. ♂ 62 j.	hypertroph. cordis	chron. parench. nephritis	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 325
B. L. ♂	mitral insuffic.	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 325
J. W. ♂ 16 j.	endocarditis, nephrit.	bldr. 190	R_1 450, R^1 425.	„	„	„ R_2 300
D. W. ♂ 13 j.	chron. nephrit.	bldr. 130	R_1 475, R^1 425,	„	„	„ R_2 325
E. F. ♀ 53 j.	schrompelnier	arteriosclerose	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 300
H. S. ♂ 40 j.	chron. nephrit.	bldr. 160	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 325
K. M. ♀	perigastritis	maaginh. nā proefontb.: Vrij H Cl 36, T. A. 75	R_1 425, R^1 400,	„	„	„ R_2 300
D. G. ♂ 73 j.	enteritis	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 325
G. M. ♂ 22 j.	ulcus ventriculi	Reichmann's symptomencomplex. In faeces geen sanguis aantoonbaar.	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 300
H. B. ♀ 65 j.	„ „	In faeces bij tijden bloed aantoonbaar.	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 300
L. Z. ♂ 35 j.	ulcus cardiae	In faeces geen bl. aantoonb.	R_1 425, R^1 400,	„	„	„ R_2 300

INITIALEN, GESLACHT EN LEEFTIJD DER PATIËNTEN.	DIAGNOSE.	OPMERKINGEN.	VERLOOP DER RESISTENTIE.
W.K. ♂ 34 j.	ulcus ventriculi	in faeces geen bl. aantoonb.	R_1 450, R^1 400, geleidelijke toename tot R_2 325
L.L. ♂ 16 j	„ „	„ „ „ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
K. ♀ 37 j.	„ „	„ „ „ „ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 325
P. ♀ 27 j.	enteritis	„ „ „ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
T.L. ♀ 18 j.	buikklachten	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
H. ♀ 35 j.	cardialgie	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
K.W. ♀ 29 j.	enteroptose	„ „ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 300
J. L. ♀ 27 j.	appendicit. chronic.	„ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
S. K. ♀ 55 j.	onbestemde maagklachten	geen bl. in faeces aantoonb.	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
M. H. ♀ 26 j.	darmstenose	„ „ „ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
B. M. ♀ 28 j.	hyperemesis	„ „ „ „ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 300
H. K. ♀ 24 j.	enteroptose.	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
J. K. ♂ 25 j.	maagklachten	geen bl. in faeces aantoonb.	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
K. ♂ 52 j.	„	„ „ „ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
A S. ♀ 41 j.	„	„ „ „ „ „	
H. ♀ 42 j.	„	Hysterie geen bl. in faeces aantoonb.	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300

W. ♀ 42 j.	peritonit. tubercul.	Hglb. 70 % (Sahli), aantal r. bl lich: 3600000	R_1 475, R^1 425,	„	„	„	R_2 300
A. A. ♀ 11 j.	„ „	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 300
P. S. ♂ 20 j.	„ „	„ „ „	R_1 450, R^1 400,	„	„	„	R_2 325
T. H. ♀ 46 j.	cholelithiasis	geen of zeer geringe icterus	R_1 450, R^1 400,	„	„	„	R_2 300
A. Z. ♀ 22 j.	„	geen icterus	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
W. ♀ 43 j.	„	„ „	R_1 425, R^1 400,	„	„	„	R_2 300
J. M. ♂ 38 j.	„	„ „	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
A.W. ♂ 31 j.	cystitis	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
L. ♀ 47 j.	„	„ „ „	R_1 475, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
A.W. ♀ 11 j.	tubercul. renis	geen anaemie	R_1 450, R^1 400,	„	„	„	R_2 300
H.V. ♂ 64 j.	nephrolithiasis	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 400,	„	„	„	R_2 325
H. C. ♀ 25 j.	„	„ „ „	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
S. ♀ 66 j.	pyeittis	„ „ „	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
H. ♀ 24 j.	„	„ „ „	R_1 475, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
H.B. ♂ 18 j.	orthostat. albuminurie	„ „ „	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
B. Z. ♂ 59 j.	diabet. mellit.	in urine aceton, geen diac. zuur	R_1 450, R^1 425,	„	„	„	R_2 300
S. ♀ 21 j.	„ „	„ „ „ „ „ „	R_1 475, R^1 425,	„	„	„	R_2 325
S. ♂ 26 j.	„ „	„ „ „ en „ „	R_1 450, R^1 400,	„	„	„	R_2 300
E. F. ♀ 34 j.	adipositas	algemeene toestand goed. Bl.beeld normaal	R_1 450, R^1 400,	„	„	„	R_2 325
F. ♀ 47 j.	„	algemeene toestand goed. Bl.beeld normaal	R_1 450, R^1 425.	„	„	„	R_2 325

INITIALEN, GESLACHT EN LEEFTIJD DER PATIËNTEN.	DIAGNOSE.	OPMERKINGEN.	VERLOOP DER RESISTENTIE.
A. B. ♀ 60 j.	myxoedem	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425, geleidelijke toename tot R_2 300
J. V. ♂ 32 j.	neurasthenie	„ „ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 325
A. S. ♀ 22 j.	hysterie	„ „ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 300
J. F. ♀ 21 j.	„	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
H. R. ♀ 60 j.	„	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
E. W. ♂ 55 j.	ischias	„ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
E. K. ♀ 22 j.	„	„ „ „	R_1 425, R^1 400, „ „ „ R_2 300
G. G. ♂ 59 j.	„	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
B. ♀ 46 j.	„	„ „ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 325
H. ♀ 25 j.	„	„ „ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 325
K. P. ♂ 61 j.	tabes dorsalis	„ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 325
E. B. ♀ 34 j.	spast. spinal. paralyse	Wassermann –	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
D. ♀ 34 j.	tumor cerebri.	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
C. O. ♀ 40 j.	arthrit. gonorrhoic.	„ „ „	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
J. P. ♀ 24 j.	polyarthrit. rheum. acut.	endocarditis	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 300
V. ♀ 33 j.	chron. rheuma	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 300
D. S. ♀ 22 j.	Lues I	vóór therapie	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 300
G. M. ♀ 26 j.	Lues I	24 u. na salvarsan injectie	R_1 450, R^1 400,

	Sarcoma femoris	algemeene toestand goed	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 300
H.J. ♂ 60 j.	Carcinom. hepatis	geen anaemie, geen icterus	R_1 450, R^1 400,	„	„	„ R_2 300
G.R. ♀ 56 j.	Carcinom. pleurae	geen anaemie	R_1 475, R^1 425,	„	„	„ R_2 325
T.B. ♂ 53 j.	Carcinom. cardiae	„ „	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 300
W.R. ♂ 66 j.	Carcinom. ventriculi	in faeces geen bl. aantoonbaar. Hglb (Sahli) 85 % aantal r. bl. lich 5000000	R_1 450, R^1 425,	„	„	„ R_2 325
B. ♀ 58 j.	Carcinom. peritonci	geen anaemie	R_1 475, R^1 425,	„	„	„ R_2 325

Dat bij icterus de resistentie in het algemeen verhoogd is, kon ik ook in de door mij onderzochte gevallen bevestigen, zij het dan ook niet in die mate als bijv. Ribierre het opgeeft. Hier onder laat ik in een tabel volgen het verloop der haemolyse bij eenige patiënten met sterke icterus tengevolge van verschillende aandoeningen.

INITIALEN, GESLACHT EN LEEFTIJD DER PATIËNTEN.	DIAGNOSE.	VERLOOP DER RESISTENTIE.
J. D. ♂ 23 j.	Icter. catarrh.	R_1 400, R^1 375, gel. toename tot R_2 275
H. S. ♂ 28 j.	„ „	R_1 425, R^1 375, „ „ „ R_2 275
V. B. ♀ 18 j.	Cholelithias.	R_1 400, R^1 375, „ „ „ R_2 250
K. ♀ 47 j.	„	R_1 400, R^1 375, „ „ „ R_2 275
J. P. ♀ 22 j.	„	R_1 425, R^1 375, „ „ „ R_2 275
H. ♀ 56 j.	„	R_1 400, R^1 350, „ „ „ R_2 250
V. D. ♀ 53 j.	„	R_1 425, R^1 375, „ „ „ R_2 275
H. B. ♂ 32 j.	Cirrhos. hepat. hyperh.	R_1 425, R^1 375, „ „ „ R_2 275
Z. ♂ 42 j.	„ „ „	R_1 400, R^1 375, „ z „ R_2 250

In al deze gevallen hebben we dus een vermeerderde resistentie en wel van alle erythrocyten. Vergelijken we het beeld der resistentie bij icterus met dat van gezonde individuen, dan zien we dat er als 't ware een verschuiving heeft plaats gehad naar de lagere concentraties, waarbij de afstand tusschen R_1 en R_2, de plaats van R^1 ten opzichte van R_1 en R_2 en het verloop der haemolyse gelijk gebleven is.

Geheel anders verliep de haemolyse bij de volgende icterische patiënte, waarvan ik het voornaamste uit de ziektegeschiedenis hier kortelings zal meedeelen.

Anamnese.

Patiënte T. V., 19 jaar, dienstmeisje kreeg voor 10 weken pijnaanval links in bovenste gedeelte buik, zonder dat ze precies kon aangeven waar pijn zat. De pijn was zeer heftig, duurde ± $^1/_2$ uur, straalde niet uit. Volgende dag was ze weer goed, voelde zich alleen wat moe. De voorafgaande 14 dagen had ze zich ook al wat moe gevoeld.

Een dag later op denzelfden tijd een dergelijke aanval, waarvan het verloop even heftig was, ze kreunde en woelde in haar bed heen en weer. Patiënte weet niet of ze geel zag, urine als donker bier, ontlasting normaal gekleurd. Drie weken later weer op 2 opeenvolgende avonden pijn, de tweede avond duurde pijnaanval wel 6 uur, waarbij ze ook gebraakt heeft. De volgende morgen zou ze geel gezien hebben, urine donker, faeces niet ontkleurd.

Na aanvallen nooit steentjes in ontlasting gezien. Mictie steeds zonder stoornissen. Na laatste aanval schreef behandelend geneesheer vet- en vleeschvrij dieet voor en gaf poeders. De pijnaanvallen zijn sinds dat oogenblik weggebleven tot voor een week toen ze weer een pijnaanval kreeg. De dag tevoren had patiënte vleesch gebruikt. Op raad van den dokter is patiënte toen in de chirurgische afdeeling hier opgenomen. Daar heeft ze rondgeloopen, alles gegeten, geen pijnaanvallen gehad. Eergisteren van chir. afdeeling ontslagen, vanmorgen weer pijnaanval gehad.

Vroeger heeft patiënte ook wel last van buikpijn gehad, welke dan echter meer onder in buik gelocaliseerd was. Overigens vroeger altijd gezond, alleen mazelen gehad.

Menstruatie begonnen op 17-jarigen leeftijd, steeds ongeregeld.

Moeder van patiënte heeft buikklachten, welke een gynaecologische oorzaak schijnen te hebben. Overigens is familie van patiënte gezond, ernstge ziekten komen niet voor. Broertje en zusje zien evenals patiënte zelf altijd een weinig geel.

Status Praesens.

Infantiel, graciel gebouwd meisje. Oksel- en schaamharen weinig ontwikkeld. Ziet licht anaemisch met blosje op de wangen. Conjunctivae sterk anaemisch, huid evenals palatum ietsje icterisch.

Oogbewegingen normaal.

Pupillen reageeren op licht en convergentie.

Geen stoornissen in innervatie van aangezichtsspieren.

Geen lymphklierzwellingen.

Geen struma.

Geen oedemen.

Tong vochtig, niet beslagen.

Pols 88, regulier, aequaal, goed gevuld.

Respiratie rustig, 20 p. min.

Thorax: goed gevormd, symmetrisch, zet flink uit bij diepe inspiratie, rechts en links gelijk.

Bij percussie en ausculatie geen afwijking der longen gevonden.

Hartgrenzen normaal, toonen zuiver, 2e pulmonaaltoon iets sterk.

Abdomen: beweegt goed met de respiratie.

Geen zichtbare peristaltiek.

Geen vrij vocht aantoonbaar.

Leverrand even onder ribboog palpabel.

Milt bij percussie vergroot, is palpabel een paar vingerbreed onder ribboog, vast van consistentie, drukpijnlijk.

Geringe drukpijnlijkheid in leverstreek.

Motiliteit, sensibiliteit en *reflexen* vertoonen geen afwijkingen.

Urine donkergeel, helder, geen albumen, geen glucose, spoor urobiline, geen galkleurstoffen, reactie zuur.

Bloedonderzoek eenige keeren herhaald gaf als gemiddelde:

Haemogl. (Gowers. Sahli) 56 %.

r. bl. lich 3200000.

w. bl. lich 10500.

Uitstrijkpraeparaat: geringe poikilocytose en polychromatophilie.

Differentieeltelling leucocyten:

61 % polynucl.
33 „ lymphoc.
3 „ myeloc.
1 „ overgangscellen.
2 „ eosinoph.

Eenige druppels bloed opgevangen in 5 c.c. 0,9 % NaCl + 10 druppels polych. methyl. bl. vertoonden typische korreling van een groot aantal erythrocyten (hématies granuleuses).

Gedurende haar verblijf in het ziekenhuis (ruim 4 maanden) heeft patiënte herhaaldelijk meer en minder hevige pijnaanvallen gehad, waarbij de geheele streek van het hypochondrium, maar vooral de plaats van de galblaas pijnlijk was bij palpatie.

Tijdens een aanval was de milt steeds duidelijk meer gezwollen en vaster van consistentie. De licht icterische huidtint varieerde niet onder de invloed der pijnaanvallen, evenmin de kleur der sclerae en slijmvliezen. De ontlasting bleef steeds normaal gekleurd. Na een aanval was de urine steeds donkerder en bevatte meer urobiline en veel uraten. Volgens de methode van Huppert-Salkowsky is nooit een spoor galkleurstoffen in de urine aangetoond kunnen worden.

Ook in de aanvalsvrije tijden gaf patiënte bij palpatie altijd geringe pijn aan in streek van galblaas, zonder dat deze te palpeeren was.

De bepaling der resistentie der r. bl. lich gaf: R_1 625. In de daaropvolgende buisjes nam de haemolyse bijna onmerkbaar toe, zoodat de kleur bij 525 slechts zeer weinig sterker was dan R_1. Opvallend was daardoor de scherpe overgang tot R^1 bij 500, vanwaar de haemolyse verder geleidelijk toenam tot R_2 325.

We hadden hier dus een algemeene vermindering der resistentie met een zeer typisch verloop der haemolyse.

De diagnose werd gesteld: haemolytische Icterus met haemolyt. pigmentsteenen.[1])

Van de veranderingen der resistentie bij anaemieën zal ik in de eerste plaats bespreken die bij pernicieuse anaemie, waarvan ik een 6-tal gevallen heb kunnen onderzoeken.

Geval I. Patiënt J. v. d. L., ♂ 55 jaar.

Klaagt sinds ½ jaar over aanvallen van hoofdpijn en oorsuizen. Spoedig vermoeid en kortademig. Verminderde eetlust, braakt niet. Ontlasting normaal.

Huidkleur licht geel bruin. Slijmvliezen sterk anaemisch. Geen klierzwellingen. Panicul. adipos. goed ontwikkeld.

Hart en longen geen afwijkingen.

Hepar palpabel 2 vingerbreed onder ribboog.

Lien niet palpabel.

Function. maagonderzoek met proefontbijt: Geen vrij HCl, Tot. ac. O.

In urine veel urobiline.

Bloedonderzoek: Haemogl. 20 % (Gowers-Sahli).

Aantal r. bl. lich. 1050000.

„ w. bl. lich. 7000.

Uitstrijkpraeparaat: anisocytose, veel megalocyten, polychromatophilie, enkele normo- en megaloblasten.

Resistentie: R_1 500, geleidelijke toename der haemolyse tot R_2 300, zwakke aanduiding van R^1 bij 400.

Geval II. Patiënt D. S., ♂ 35 jaar.

Begon zich voor ruim 3 jaar moe en zwak te gevoelen.

---

[1]) Zie: Chauffard. Leçons sur la lithiase biliaire. Paris 1914.

Kreeg gele huidkleur. Geen diarrhee. Is tot nu toe steeds onder behandeling geweest, bij tijden iets beter.

Patiënt ziet bleek, iets stroogeel. Slijmvliezen anaemisch. Tong glad, atrophisch.

Longen geen afwijkingen.

Systolische souffle over het geheele hart bij auscultatie.

Hepar en lien palpabel, vergroot.

In urine spoortje albumen, veel urobiline.

Bloedonderzoek: Haemoglob. 20 %.

Aantal r. bl. lich. 730000.

„ w. bl. lich. 1700.

Uitstrijkpraeparaat: anisocytose, polychromatophilie, megalocyten, enkele normo- en megaloblasten.

Resistentie: R_1 525, R^1 niet scherp bij 450, geleidelijke toename tot R_2 275.

Geval III. Patiënt K. B., ♀ 43 jaar.

Sinds 6 jaar klachten over moeheid, hoofdpijn, sterretjes voor de oogen, braken, diarrhee, neusbloedingen. Bij tijden iets beter. In laatste tijd veel ernstiger en kramp in de beenen.

Huidkleur stroogeel. Slijmvliezen anaemisch. Tong glad, atrophisch.

Geen klierzwellingen.

Hart en longen geen afwijkingen.

Hepar en lien palpabel, vergroot.

In urine spoortje albumen, urobiline.

Bloedonderzoek: Haemoglob. 42 %.

Aantal r. bl. lich. 2.100000.

„ w. „ „ 4300.

Uitstrijkpraeparaat: anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, normo- en megaloblasten.

Resistentie: R_1 500, aanduiding van R^1 bij 450 à 425, geleidelijke toename der haemolyse tot R_2 250.

Geval IV. Patiënt G. P., ♂ 49 j.

Langzamerhand ziek geworden, spoedig moe, duizelig, hartkloppingen, slechte eetlust, dikwijls diarrhee.

Patiënt heeft geelbleeke kleur, slymvliezen anaemisch. Tong atrophisch, glad.

Hart en longen geen afwijkingen.

Lever niet palpabel.

Milt even palpabel.

In faeces geen bloed aantoonbaar.

In urine steeds veel urobiline.

Bloedonderzoek: Haemogl. 25 %.

Aantal r. bl. lich. 1056000.

„ w. bl. lich. 7000.

Uitstrijkpraeparaat: anisocytose, megalocyten, polychromatophilie, veel normoblasten waarvan enkele met kerndeeling.

Resistentie R_1 500, geleidelijke toename tot R_2 275 met aanduiding van R^1 425.

Daar elke therapie vruchteloos bleef is bij deze patiënt splenectomie gedaan.

Operatie en wondverloop zonder stoornissen.

Bloedonderzoek 14 dagen na splenectomie:

Haemogl. 30 %.

Aantal r. bl. lich. 1200000.

„ w. bl. lich. niet geteld.

Uitstrijkpraeparaat: zelfde beeld als boven, maar veel meer normoblasten.

Resistentie als boven, maar R_2 225.

Bloedonderzoek 3 maanden na splenectomie.

Haemogl. 40 %.

Aantal r. bl. lich. 1500000.

„ w. bl. lich. 7000.

Bloedbeeld als te voren, minder normoblasten, enkele megaloblasten.

Resistentie niet bepaald.

Bloedonderzoek 16 maanden na splenectomie.

Haemogl. 35 %.
Aantal r. bl. lich. 1300000.
„ w. „ „ 7000.

Uitstrijkpraeparaat: anisocytose, geringe polychromatophilie, vrij veel normoblasten.

Resistentie: R_1 500, R^1 425 of 400, geleidelijke toename tot R_2 175.

Geval V. Patiënt J. V., 47 j.

Bloedonderzoek: Haemogl. 30 %.
Aantal r. bl. lich. 101200ü.
„ w. bl. lich. 2700.

Uitstrijkpraep: anisocytose, megalocyten, polychromatophilie, enkele magaloblasten.

Resistentie: R_1 525, R^1 425 (niet scherp), geleidelijke toename tot R_2 275.

Ook aan deze patiënt werd voorgesteld door splenectomie een poging te wagen de prognose van zijn lijden te verbeteren. Patient stemde er in toe, niet zoo zeer overtuigd door de woorden van den medicus dan wel door een brief van zijn vriend, den in het voorgaande geval beschreven patiënt, waarin deze de nieuwe operatie warm aanbeval.

Operatie en wondverloop zonder stoornissen.

Bloedonderzoek een week na splenectomie.

Haemogl. 40 %.
Aantal r. bl. lich. 1500000.
„ w. bl. lich. 10000.

Uitstrijkpraeparaat: zeer veel normo- en megaloblasten, overigens zelfde bloedbeeld.

Resistentie dezelfde maar R_2 225.

Bloedonderzoek een maand na splenectomie.

Aantal w. bl. lich. 7000, geringe toename van Haemogl. en aantal r. bl. lich. Bloedbeeld en resistentie als een week na operatie.

Het verloop der haemolyse in deze 5 gevallen van pernicieuse anaemie was dus nog al uiteenloopend. In het algemeen was de resistentiebreedte vergroot van 175 (grootste resistentiebreedte bij normale personen) tot 250. Daarbij was opvallend dat de haemolyse van R_1 tot R_2 meer gelijkmatig toenam zonder duidelijke R^1.

In de beide gevallen van splenectomie waren na de operatie erythrocyten van grootere resistentie in het bloed aanwezig, terwijl R_1 en de eerste daarop volgende buisjes niet beinvloed schenen te zijn.

Bij secundaire anaemiën doet het verloop der haemolyse in sommige gevallen aan dat bij permicieuse anaemie denken. Toch zijn er enkele punten van onderscheid. Hieronder volgt een tabel met het verloop der haemolyse bij patienten met sterke anaemie tengevolge van verschillende oorzaken.

INITIALEN, GESLACHT EN LEEFTIJD DER PATIËNTEN.	DIAGNOSE.	VERLOOP DER RESISTENTIE.
R. M. ♂ 31 j.	t. b. c. pulmonum.	R_1 475, R^1 425, geleidelijke toename tot R_2 275
T. B. ♂ 26 j.	„ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 250
P. M. ♂	„ „	R_1 500, R^1 425, „ „ „ R_2 250
E. K. ♀ 25 j.	„ „	R_1 475, R^1 400, „ „ „ R_2 275
B. D. ♂ 30 j.	„ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 275
F. D. ♀ 20 j.	„ pulmonum. peritonit. tuberc.	R_1 500, R^1 425, „ „ „ R_2 275
G. Z. ♀ 17 j.	„ pulmonum.	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 250
G. B. ♀ 13 j.	„ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 250
G. P. ♀ 16 j.	peritonit. tuberc.	R_1 475, R^1 400, „ „ „ R_2 275
P. S. ♀ 20 j.	„ „	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 250
J. T. ♂ 29 j.	tubercul. beenhaarden met fistels.	R_1 500, R^1 425, „ „ „ R_2 275
B. B. ♂ 34 j.	Mulc. ventricul. in faeces bloed.	R_1 450, R^1 400, „ „ „ R_2 275
K. ♀ 26 j.	ulc. ventricul.	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 250
C. V. ♂ 68 j.	Carcin. ventriculi, tumor v. pylorus bl. in faeces.	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 250
D. ♀ 37 j.	ca. venticuli.	R_1 500, R^1 425, „ „ „ R_2 275
J. Z. ♂ 61 j.	„ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 250
R. ♀ 71 j.	„ „	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 225
J. P. ♂	darmbloeding.	R_1 475, R^1 425, „ „ „ R_2 275
R. ♂ 35 j.	„	R_1 450, R^1 425, „ „ „ R_2 275
D. ♂	trichoc. dispar.	R_1 475. R^1 425, „ „ „ R_2 250

In al deze gevallen treedt dus het meest op de voorgrond de verhoogde resistentie van R_2. Minder constant was de verminderde resistentie van R_1. De overgang bij R^1 was wel steeds aanwezig, maar minder duidelijk uitgesproken dan bij normale personen.

De resistentiebreedte bij secundaire anaemien is dus vergroot door de aanwezigheid van minder- en meer resistente erythrocyten in het bloed.

Van leucaemieën heb ik 2 gevallen van myeloide leucaemie kunnen onderzoeken, welke ik hieronder laat volgen.

Pat. J. P. ♀ 22 j. Sinds ruim één jaar een steeds in dikte toenemend gezwel links in de buik. Veel last van hartkloppingen.

Patiënt ziet anaemisch uit.

Longen geen afwijkingen.

Aan alle ostien van het hart systolische geruischen.

Abdomen enorm opgezet door tumor van vaste consistentie, reikende van onder linker hypochondrium tot symphysis. Bij palpatie blijkt deze tumor de enorm vergroote lien te zijn.

Urine spoortje albumen, geen glucose.

Bloed onderzoek: Hglb. (Sahli) 40 %.

Aantal roode bl lich. 3500000.

„ witte „ „ 170000.

Uitstrijkpraeparaat: zeer veel myelocyten en myeloblasten.

Resistentie: R_1 500, R^1 450, geleidelijke toename tot R_2 275.

Patiënt J. B., ♀ 3 j. Sinds 2 j. dikte in de buik. Altijd sukkelend, slechte eetlust.

Mager, slecht gevoed, anaemisch kind.

Brommende rhonchi over beide longen.

Normale harttonen.

Abdomen sterk opgezet.

Hepar reikt tot umbilicus, vast van consistentie.

Lien reikt tot 2 vingerbreed onder umbilicus, hard van consistentie. Incisuur bij palpatie duidelijk te voelen.

Multiple lymphomen ter grootte van erwt voor en achter de m. sterno.cl. mast., subclaviculair, in de oksels en in de liesplooien.

Urine geen albumen, geen glucose.

Bloedonderzoek: Hglb. (Sahli) 45 %.

Aantal roode bl. lich. 300000.

„ witte „ „ 110000.

Uitstrijkpraeparaat: polychromatophilie, anisocytose, enkele normoblasten, vele myelocyten, enkele myeloblasten, groote lymphocyten.

Resistentie: R_1 475, R^1 425, geleidelijke toename tot R_2 275.

Het verloop der haemolyse in deze beide gevallen van myeloide leucaemie kwam dus overeen met dat bij secundaire anaemieën.

Ten slotte heb ik bij een aantal gezonde personen het bloed onderzocht op het bilirubingehalte volgens de methode door Hymans van den Bergh en Snapper aangegeven, om na te gaan of een verhoogd bilirubingegehalte van het bloed een verhoogde resistentie ten gevolge had.

Bij 3 personen met een bilirubingehalte tusschen 1 op 50000 en 1 op 90000 (physiologische bilirubinaemie) vond ik de resistentie in geen enkel opzicht afwijkend van het normale type.

Van de door Chalier beschreven verminderde resistentie bij aandoeningen van verschillenden aard, heb ik bij mijn onderzoek geen voorbeelden kunnen vinden.

Samenvatting.

Gaan we thans na tot welke gevolgtrekkingen het in het voorgaande hoofdstuk meegedeeld onderzoek kan leiden, dan kunnen we 2 punten vooropstellen.

a. even als voor andere klinische onderzoekingsmethoden is het voor een systematisch onderzoek van de resistentie der erythrocyten gewenscht dat een algemeen gangbare methode aangenomen wordt.

b. Deze methode moet tot in de kleinste bijzonderheden nauwkeurig omschreven zijn en zich ten doel stellen de bepaling der resistentie van alle erythrocyten.

Eerst als aan deze beide eischen voldaan zal zijn kunnen de resultaten der onderzoekers met elkaar vergeleken worden en tot onwederlegbare conclusies leiden.

Uit mijn eigen klein aantal waarnemingen meen ik de volgende gevolgtrekkingen te mogen maken wat de klinische waarde dezer onderzoekingsmethode betreft.

Bij normale individuën en de meeste pathologische toestanden heeft de haemolyse met geringe schommelingen tusschen bepaalde dicht bij elkaar gelegen grenzen een constant verloop. Een algemeen verhoogde resistentie der erythrocyten wordt slechts aangetroffen bij ziekten welke met stuwingsicterus gepaard gaan.

Een sterke vermindering van R_1 heb ik slechts gevonden bij het geval van haemolytische icterus. Typisch is hierbij verder het verloop der haemolyse in zooverre dat in de eerstvolgende vijf buisjes de haemolyse nauwelijks toeneemt terwijl in het 7e buisje R^1 opvallend sterk optreedt. Op deze bijzonderheid, welke ook door G a i s b ö c k en M a y bij haemolytische icterus waargenomen is, doch door hen slechts terloops vermeld wordt, wil ik hier nog eens bijzonder de nadruk leggen, daar het me voor de diagnose niet zonder gewicht lijkt.

Bij de pernicieuse anaemie vinden we gelijktijdig verlaagde en verhoogde resistentie, terwijl daarentegen bij de secundaire anaemieën voornamelijk verhooging van R_2 optreedt, terwijl hiermee slechts een geringe daling van R_1 gepaard gaat. In vele gevallen werd R_1 gevonden bij 475, welke waarde ook bij normale individuën aangetroffen wordt. Voor de differentiaal diagnose tusschen de verschillende anaemieën lijkt me de methode der resistentiebepaling voorloopig toch nog van weinig gewicht. Vindt men in een twijfelachtig geval bij de bepaling der resistentie uitsluitend verhooging van R_2 dan kan dit een aanwijzing zijn dat men toch waarschijnlijk met een geval van sec. anaemie te doen heeft.

Het onduidelijk worden van R^1 werd gevonden zoowel bij permiceuse anaemie als bij ernstige graden van sec. anaemie, heeft dus diagnostisch geen waarde.

De verandering der resistentie na splenectomie, verhooging van R_2, pleit voor de opvatting, dat de gunstige gevolgen der operatie uitsluitend toe te schrijven zijn aan een prikkel der bloedbereidende organen, hier in het midden latende welke de oorzaak hiervan is en welke organen dat zijn.

Voortgezette onderzoekingen zullen moeten leeren of aan de meerdere of mindere verhooging van R_2 bij anaemieën in het algemeen en na splenectomie ook prognostische beteekenis toegekend kan worden.

Hoe het te verklaren is dat ik geen gevallen heb kunnen vinden analoog aan die, welke C h a l i e r beschreven heeft, misschien is dit louter toeval, misschien ook is een verschil in methodiek hiervan de oorzaak.

LITTERATUUR.

ABRAMI. Soc. médic. des hopit. de Paris 1908 t. II.

E. ASCHENHEIM. Fol. haematol. 1911, Bd. XI.

BORDET. Annales de l'instit. Pasteur 1900, p. 257.

CECCONI. Lacinac méd. Ital. 1905. Refer. Fol. Haemat. 1905, Bd. II.

CHALIER. Les ictères hémolytiques 1909.

Idem et CHARLET. Journ. de phys. et de path. gen. 1911, No. 5.

CHANEL. Recherches sur la resistance des hematies. Thèse Lyon 1880.

CHAUFFARD. Semaine médicale 1907. No. 3.

Idem » » 1908. No. 5.

CHAUFFARD. Leçons sur la Pathol. biliaire. Paris 1914.

CHAUFFARD et FERNBACH. Soc. méd. des hop. de Paris 1907, t. 31.

CHAUFFARD et TROISIER. Soc. méd. des hop. de Paris 1908, t. 11.

CHAUFFARD et RENDU. La resistance globulaire chez l'adulte. Presse méd. 1907. No. 45.

CHVOSTEK. Inaug. dissertat. Leipzig 1904.

CHOROSCHILOW. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LXIV.

DIENES. Biochem. Zeitschrift 1911, t. XXXIII.

FIESSINGER et ALEXEIEFF. C. R. de la Soc. de biol. 1908, 20 juin.

GASBOCK. Deutsches Arch. für Klin. Med. 1913, Bd. CX.

GALLERANI. Jahresberichte f. Tierchemie 1892.

GRUNS. Pflügers Archiv. 1896, s. 63.

HAMBURGER. Archiv. f. Physiol. du Bois Reymond 1887, 1897.

Idem. Osmot. Druck u. Ionenlehre. Wiesbaden 1902.

Idem. Zeitschrift f. Biologie. Vol. XXVI.

Idem. Archiv. f. Anat. u. Physiol. 1897.

HANDOWSKY. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1912, Bd. LXIV.

HANDRICK. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. CVII, H. 4.

HEMANS VAN DEN BERGH. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1904, I No. 14.

Hymans van den Bergh. Ned. Tijdschr. v. Gesch. 1909, II No. 3.
Idem Revue de Médicine 1911 No. I.
Hymans van den Bergh en Snapper. Ned. Tijdschr. Gen. 1914.
Isaac. Schmidts Jahrbücher 1911. Bd. 3 10.
Itami und Pratt. Biochem. Zeitschrift 1909, Bd. XVIII.
Janowsky. Klin. Wochenschrift St. Petersb. 1887, 1888, 1889.
Jakuschewsky. Zur Frage über die klin. Beständigk. der r. Bl. k. bei versch. Krankh. Ref. Fol. Haem. 1905. Bd. II.
Lang. Uber die Res. der r. bl. k. gegen hypois. NaCl. lösungen bei Magenkrebs. Zeitschrift f. klin. Med. 1902.
Lapicque. Sur la comte hématolytique. Soc. Biol. 1900.
v. Liebermann u. Fillinger. Uber die Resist. der Erythr. bei gesunden u. kr. Menschen etc. Deutsche med. Woch. schrift 1912 No. 10.
v. Limbeck. Prager med. Woch. schrift 1890. No. 28 u. 29.
Malassez. Progrès méd. Paris 1872. Thèse Paris 1873.
Idem. Soc. de biol. Janv. 1895.
Maragliano. Berl. klin. Woch. schrift 1887.
Marcano. Journal de physiol. et de pathol. gén. 1899.
May. Etude sur les rés. glob. Paris. 1914.
Minkowsky. Verhandl. des Congresses f. inn. Med. Wiesbaden 1900.
Morawitz u. Pratt. Münch med. Woch. schrift 1908.
Moro u. Noda. „ „ „ „ 1909.
Mosso. Berl. klin. Woch. schrift 1912.
Nolf. Annales de l'Instit. Pasteur 1900.
L. Pel. Deutsches Archiv. f. klin. Med. 1912. Bd. CVI.
Peyton-Rous. Journal of exp. med. 1909 t. XI.
Ribierre. l'Hémolyse et la mesure de la résist. globul. Thèse Paris 1903.
Rosenthal. Fol. Haemat. Bd. X.
Sandaya. Untersuch. üb. die Resist. menschl. Erythroc. bei verschiedenen icter. Krankheiten. Inang. Dissert. Göttingen 1912.
Schmidlechner. Zeitschrift für Krebsforsch. 1905. Bd. III.
Slingenberg. Archiv. f. gynaecologie. Bd. 93.
Snapper. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 43.

STEWART. The behaviour of the haemoglobin. Thèse Paris 1903.
STRASSER u. NEUMANN. Über die Resist. der r. Bl. Körperchen etc. Med. Klin. 1909.
STRAUSS. Inaug. Dissertat. Strassburg 1908.
UBBELS. Inaug. Dissert. Giessen 1901.
URCELAY. De la resist. des glob. rouges. Thèse Paris 1895.
VAQUEZ. Semaine médic 1898.
VAQUEZ et RIBIERRE. C. R. de la soc. de Biol. 1902. Vol. VII. No. 26.
VEYRASSAT. Des variations de resist. des hématies et de l'hémoglobine. Thèse Lyon 1902.
VIOLA et JONA. Archiv. de physiol. normale et pathol. 1895.
WANNER. Deutsche Zeitschr. f. chirurg. Bd. CXVI.
WEINRAUCH. Deutsche med. Wochenschrift 1913. No. 18.
WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. Presse méd. Octobre 1907.
Idem. Pluralité d'origine des ictères hémol. Soc. méd. des Hôp. Nov. 1907.
WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. Les ictères hemolytiques. Arch. des mal. des coeur et du rang. avril 1908.
ZANDER. Jahresberichte f. Tierchemie 1895. Ref.

INHOUD.

Bldz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I.

Litteratuuroverzicht 3

HOOFDSTUK II.

Eigen onderzoek 30

Samenvatting 58

Litteratuur 60

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Voor de klinische bepaling der osmotische resistentie der erythrocyten tegen verdunde NaCl-oplossingen dient één algemeen gebruikte methode aangenomen te worden.

II.

De vroeger bij vele ziekten beschreven verlaging of verhooging der osmotische resistentie is in bijna alle gevallen een gevolg van de begeleidende anaemie.

III.

Indien een pneunomie met optochine behandeld zal worden, behoort dit te geschieden in een ziekenhuis.

IV.

Het is niet waarschijnlijk dat de bacil van PEREZ de verwekker is van rhinit. atrophic. foetida.

V.

De intranasale methode voor radicaaloperatie der voorhoofdsholten verdient geen aanbeveling.

VI.

Bij de keuze tusschen radicale of zoog. conservatief radicale operatie van het middenoor is de aanwezigheid van cholesteatoom geen factor van gewicht.

VII.

In gevallen van prostaathypertrophie waarbij prostaatectomie gecontraindiceerd is, dient de operatie van SCHOUTE toegepast te worden.

VIII.

Aan de door UNTERBERGER beschreven methode ter uitwendige bepaling van den graad der ontsluiting verdient meer algemeen de aandacht geschonken te worden dan tot dusver is geschied.

IX.

Tegen het verrichten van enucleatio bulbi bij panophthalmie bestaat geen bezwaar.

X.

Tabes dorsalis en dementia paralytica dienen antiluetisch behandeld te worden.

XI.

CO_2 heeft een specifiek prikkelende werking op het ademhalingscentrum.

XII.

Het aantoonen van vetdruppels in de spiervezels van het hart laat in het algemeen geen conclusie toe omtrent de functie van dit orgaan voor den dood.